# Allergie

16.

Von

**Dr. Clemens Frh. von Pirquet**
o. ö. Professor der Kinderheilkunde
an der Universität Breslau

Mit 30 in den Text gedruckten Abbildungen







**Berlin**
Verlag von Julius Springer
1910

# Allergie

Von

**Dr. Clemens Frh. von Pirquet**
o. ö. Professor der Kinderheilkunde
an der Universität Breslau

Mit 30 in den Text gedruckten Abbildungen







Berlin
Verlag von Julius Springer
1910

Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.




# Vorwort.

Von mehreren Seiten bin ich aufgefordert worden, meine teils in verschiedenen medizinischen Zeitschriften verstreuten, teils in allzu umfangreichen Monographien niedergelegten Arbeiten in Kürze zusammenzufassen und mit der heutigen, schnell anwachsenden Literatur über tierexperimentelle Anaphylaxie in einen übersichtlichen Zusammenhang zu bringen.

Ich habe darum ein Referat, das für die „Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde" 1908 verfaßt war, wesentlich erweitert und mit einer neuen, graphischen Zusammenfassung der Theorien versehen.

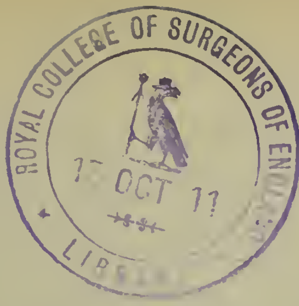
Bisher ist die klinische Verwertung der aus Serumkrankheit, Kuhpockenimpfung und Tuberkulinreaktion gezogenen Lehren hauptsächlich von den Vertretern der Kinderheilkunde durchgeführt worden; ich möchte hoffen, daß es der vorliegenden Arbeit beschieden sei, auch von Internisten und Dermatologen, sowie besonders von Hygienikern und Pathologen gelesen zu werden und sie zur Anwendung der neuen Theorien auf weitere Krankheitskomplexe anzuregen.

Breslau, im November 1910.

C. v. Pirquet.




# Inhaltsverzeichnis.




# Begriff der Allergie.

Ein Mensch, der einmal Masern, Blattern, Keuchhusten durchgemacht hat, erkrankt in der Regel nicht nochmals an derselben Infektion: wir nennen das Immunität. Und andererseits hinterlassen andere Infektionskrankheiten, wie Pneumonie, Erysipel, eine verstärkte Empfänglichkeit, eine Disposition.

Seit einem halben Jahrhundert beschäftigt der Mechanismus dieser Erscheinungen die medizinische Wissenschaft; die großen Entdeckungen, die diesbezüglich in der Erkenntnis der pathogenen Bakterien, sowie

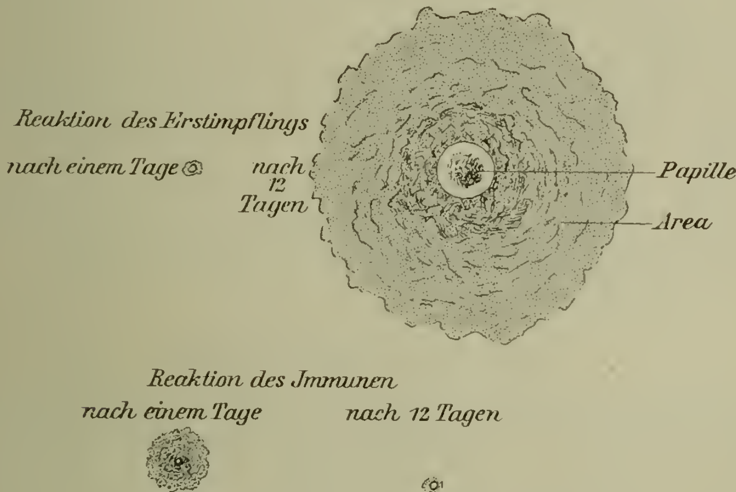



Abb. 1. Erstvaccination und Revaccination.

der Formelemente und der löslichen Stoffe des Blutes gemacht worden sind, haben aber die Aufmerksamkeit hauptsächlich auf die mikroskopische und tierexperimentelle Beobachtungsweise gelenkt, während die klinische verhältnismäßig vernachlässigt wurde.

Die klinische Beobachtung des Mechanismus von Immunität: was geschieht dann, wenn ich einen „immunen" Menschen nochmals infiziere? Sehen wir einfach mit bloßem Ange zu, was auf der Haut des „Immunen" vor sich geht, wenn man ihr den Infektionskeim einimpft, mit dem der Organismus schon einmal gekämpft hat.

Dazu haben wir bei der Kuhpockenimpfung die beste Gelegenheit: Die Vaccine, mit der wir jederzeit eine Infektion ausführen können, ist geradeso gut eine Infektionskrankeit, wie die Variola, deren abge-

schwächte Form sie darstellt. Also impfen wir einen Menschen, der vor zwei Jahren vacciniert ist und nach der gebräuchlichen Ansicht immun ist, mit einem Tropfen Lymphe. Impfen wir daneben einen, der den Prozeß noch nicht durchgemacht hat, und sehen wir genau zu. Nun, der Immune wird einfach gar nichts zeigen? Gerade im Gegenteile: wenn wir nach 24 Stunden wiederkommen, so finden wir beim Erstimpfling einen reaktionslosen kleinen Schorf, beim „Immunen“ eine infizierte Schramme: eine kleine, erhabene, entzündliche, juckende Rötung.

Der Vorgeimpfte ist also gar überempfindlich? Warten wir nun ein paar Tage, so ändert sich das Bild: die Papel beim Vorgeimpften wird bräunlich, wird kleiner, beim Erstimpfling dagegen entsteht unter dem Schorfe ein Bläschen, das immer mehr und mehr wächst, sich dann mit einem großen Hofe umgibt und zur Eiterpustel wird. Jetzt müssen wir im Erstimpfling den Empfindlicheren erkennen, denn er hat Schmerzen, Fieber, eine starke lokale Entzündung, während der Vorgeimpfte längst nichts mehr von der Infektion merkt.

Das, worauf es mir hier ankommt, ist die Tatsache, daß alle beide reagieren: der eine früher, der andere später; der eine mit einer Papel, der andere mit einer Pustel, der eine fast unmerklich, der andere stark; durch die Vorimpfung ist keine Immunität im Sinne einer absoluten Unempfindlichkeit eingetreten, es ist aber die Reaktionsfähigkeit zeitlich, qualitativ und quantitativ verändert worden.

Damit ist die Berechtigung des Wortes Allergie gegeben: *ἄλλη ἔργεια*, die veränderte Reaktionsfähigkeit als klinischer Begriff ohne jedes bakteriologische, pathologische oder biologische Vorurteil.

---

## Geschichte der Allergie.

Ich will nun in kurzen Zügen die wichtigsten Daten wiedergeben, die sich auf die klinische Beobachtung der Veränderung der Reaktionsfähigkeit beziehen. Ich habe jene Forschungen außer acht gelassen, die eine vollkommene Unempfindlichkeit bei zweiter Infektion oder Intoxikation zum Ziele hatten und auf die Symptome entgegengesetzter Art keinen Wert legten.

So können wir an dem ersten, und noch immer erfolgreichsten Entdecker in der Immunitätswissenschaft, an Jenner, vorübergehen; denn sein Ziel war eine vollständige Unempfindlichkeit gegen das Blatterngift. Er sah die Revaccinationen, welche zu positiven Reaktionen führten, als „falsche Vaccine“ an.

Aber als eine Folge der Jennerschen Entdeckung finden wir die älteste Beobachtung auf dem Gebiete der Allergie — allerdings nicht unter diesem Namen und nicht unter den heutigen Vorstellungen — die Erkenntnis der Modifikation des Blatternprozesses durch eine vorausgegangene Impfung. In den großen Blatternepidemien von 1813 bis 1830 erkrankten — entgegen der ursprünglichen Ansicht Jenners — sehr

viele, die in ihrer Jugend geimpft waren, an einem abgeschwächten, sparsamen, rasch vorübergehenden blatternartigen Ausschlag, den Thomson 1820 mit Variolois bezeichnete. Wolfert, Dornblüth und Harder zeigten dann, daß auch gegen den vaccinalen Prozeß selbst der Impfschutz nicht für das ganze Leben dauert, daß eine Revaccination notwendig ist und daß sich das klinische Bild dieser Revaccination von der Erstvaccination durch ihren abgeschwächten und „überstürzten" Verlauf in ähnlicher Weise unterscheidet wie die Variolois von der Variola.

Pohl-Pincus untersuchte 1882 die Reaktionen auf erste und wiederholte Kuhpockenimpfung histologisch und fand, daß die reaktive Entzündung bei der zweiten Impfung viel früher eintritt. Er nahm an, daß das Vaccinekontagium Gifte sezerniere, die beim ersten Eindringen die reaktiven Fähigkeiten des Organismus lahm legen, ihn aber beim zweiten Male zu energischer Abwehr reizen.

Einen — auf den ersten Blick ganz entgegengesetzten — Schluß zog 1888 Arloing, daß nämlich pathogene Mikroorganismen lösliche Stoffe ausscheiden, die den Organismus in der Weise beeinflussen, daß er bei einer späteren Infektion mit demselben Krankheitserreger rascher zugrunde geht. Der Organismus werde durch die Vorbehandlung seiner natürlichen Schutzstoffe beraubt. Courmont studierte 1891 diese Frage an dem Tuberkelbacillus. Die Lyoner Schule erweiterte die Beobachtungen auf Staphylo- und Streptokokkus, Bacillus pyocyaneus und andere Bakterien.

Um dieselbe Zeit machte Koch seine grundlegenden Entdeckungen über die veränderte Wirkung einer zweiten Infektion beim tuberkulösen Tiere; und er gab in der Tuberkulinreaktion die erste praktisch-diagnostische Anwendung der Allergie, wenn auch unter anderen theoretischen Voraussetzungen.

Beim Studium der bakteriellen Toxine traten mehrmals auffallende Abweichungen von den gewünschten immunisierenden Effekten zutage, die von Ehrlich als „Überempfindlichkeit", von Behring als „paradoxe Reaktion" bezeichnet wurden.

Brieger berichtete 1895 von einer gegen Tetanus hochimmunisierten Ziege, deren Blut und Milch große Mengen von Antitoxin enthielt, die aber trotzdem an Tetanus einging. Knorr (1895) studierte diesen unerwarteten Effekt genauer, der hauptsächlich als praktische Schwierigkeit bei der Immunisierung gegen Tetanustoxin fühlbar wurde. v. Behring und Kitashima fanden einen ähnlichen Fall bei einem gegen Diphtherie immunisierten Pferde (1901). Sie stellten an Meerschweinchen quantitative Bestimmungen der Überempfindlichkeit an, wobei sich zeigte, daß die Tiere an typischer Diphtherievergiftung starben, nachdem sie Gifteinspritzungen erhalten hatten, die nur $^1/_{800}$ der tödlichen Minimaldosis betrugen. Daß es sich hierbei um keine kumulative Giftwirkung im Sinne einer bloßen Addition der einzelnen Giftdosen handeln konnte, ergab sich daraus, daß man bei der Addition sämtlicher Giftdosen nur $^1/_{400}$ der tödlichen Minimaldosis erhielt.

v. Behring faßte die Überempfindlichkeit rein histogen auf; dieser Auffassung stehen die Erklärungen von Kretz im Sinne Ehrlichs, der die an den Zellen noch verankerten Seitenketten als die Ursache des „paradoxen Phänomens" ansieht, sehr nahe.

R. Pfeiffer wies 1894 nach, daß sich Cholera- und Typhuserreger in der Bauchhöhle der gegen diese Bakterienarten immunisierten Tiere auflösen. Die Entzündungserscheinungen, die dabei auftraten, führte er auf Endotoxine zurück, die durch Bakteriolysine aus den Bakterien frei gemacht werden. Er erklärte dadurch die Symptome des Typhus und der Cholera.

Weichardt war der erste (1901), der Pfeiffers Endotoxinlehre auf nicht bakterielle Eiweißkörper anzuwenden versuchte. Er wollte die puerperale Eklampsie durch Endotoxine erklären, die sich aus placentaren Eiweißkörpern bilden. Auch die Erscheinungen des Heufiebers führte er auf Gifte zurück, die durch zytolytische Antikörper aus Polleneiweiß in Freiheit gesetzt werden.

Der französische Physiologe Richet, der schon im Jahre 1898 mit Héricourt eine steigende Giftwirkung des Aalserums gefunden hatte, fand 1902, daß das Gift des Seeigels bei zweiter Injektion nach einem Intervalle von mehreren Tagen viel schneller und schärfer in Aktion tritt als das erste Mal; wenn das Tier aber überlebt, so überwindet es die Krankheit in kürzerer Zeit als nach einer erstmaligen Injektion. Er gab an, daß er in dem Gift selbst ein immunisierendes (prophylaktisches) und ein überempfindlich machendes (anaphylaktisches) Partialgift sondern konnte. Die Trennung der beiden hypothetischen Substanzen ist bisher nicht strenge erwiesen worden, der Begriff der „Anaphylaxie", die hier zum ersten Male von der Immunität scharf abgetrennt wurde, hat sich erhalten. Auf Anregung Richets unternahm Arthus ähnliche Versuche mit Pferdeserum bei Tieren (1903), und hier zeigte sich, daß auch ein bei erster Injektion anscheinend völlig harmloser Körper bei wiederholter Anwendung zum Gifte werden konnte.

Unabhängig von diesen Autoren wurde ich durch eine Beobachtung am Krankenbette zur Verfolgung ähnlicher Vorgänge angeregt. Ich hatte (1902) gesehen, daß auf die zweite Injektion von Pferdeserum bei einem Kinde die krankhaften Serumerscheinungen nicht wie das erste Mal, am zehnten Tage, sondern im Verlaufe desselben Tages auftraten und hatte daraus den allgemeinen Schluß gezogen, daß die herrschende Lehre von der Inkubationszeit falsch sei. Ich stellte die Theorie auf, daß das krankmachende Agens erst dann im Organismus krankhafte Symptome hervorrufe, wenn es durch Antikörper verändert sei; die Inkubationszeit sei der Termin, der zur Bildung dieser Antikörper verstreicht.[170]) — Da ich alle Krankheiten unter dieses Schema bringen wollte, suchte ich nach Analogien und fand solche im frühen Erscheinen der revaccinalen Symptome. Ich verband mich mit B. Schick (1903) zur Bearbeitung aller einschlägigen Krankheitsbilder, als die wir Vaccination, Variola, Masern, Recurrens, Injektion von Serum, Streptokokken, Tuberkulin, Mallein anführten.[187]) —

Bei eingehender Beobachtung der Serumkrankheit (1903 bis 1905) erkannten wir den Unterschied zwischen beschleunigter und sofortiger Reaktionsfähigkeit und wiesen auf die diagnostische Bedeutung der letzteren zum Zwecke der Erkenntnis früher durchgemachter Erkrankungen hin. Unsere Vorstellung war, daß antikörperartige Substanzen den an und für sich ungiftigen Fremdkörper in eine toxische Modifikation überführen.[188–191]) Diese Ansichten blieben in den ersten Jahren völlig unbeachtet. Und auch bis heute ist der Kern der Theorie, die zeitliche Verschiebung, und insbesondere der Unterschied von sofortiger und beschleunigter Reaktionsfähigkeit, nur wenig verstanden worden.

Detre-Deutsch[61]) wollte (1904) die Frage klären, warum ein Luetischer nicht nochmals einen Primäraffekt acquirieren kann, obwohl er noch Symptome der Krankheit zeigt, also gegen Syphilis nicht unempfindlich ist. Er führte zu diesem Zwecke bei Meerschweinchen Reinfektionen mit Tuberkulose aus und betonte den prinzipiell verschiedenen Ablauf bei erster und zweiter Infektion („Superinfektion"). Seine Erklärung der akuten Wirkung des letzteren deckte sich mit Kochs Additionstheorie des Tuberkulinwirkung.

Ende 1904 machte Wolff-Eisner[263]) die Überempfindlichkeit gegen Eiweißkörper im Sinne der Pfeifferschen Endotoxinlehre zum Ausgangspunkte einer allgemeinen Abhandlung: „Über Grundgesetze der Immunität." Er hatte die Lyse von Taubenblutkörperchen und von menschlichen Spermatozoen bei erster und zweiter Injektion im Meerschweinchenperitoneum mikroskopisch verfolgt und gleichzeitig beobachtet, daß die Versuchstiere bei weiteren Injektionen regelmäßig zugrunde gingen. Er erklärte diese Erscheinung dadurch, daß Endotoxine, die sich im Innern der Zellen oder Molekularkomplexe befinden, durch Lösung der Hüllen befreit werden. Diese Lösung werde durch Lysine bewirkt, die sich durch die Vorbehandlung bilden.

Seither hat noch eine Reihe von Autoren mehr oder weniger unabhängig von den Voruntersuchungen die Überempfindlichkeit als ein wichtiges Phänomen erkannt und studiert (Friedemann und Isaac, Saeli, Batelli, Löwenstein, De Waele).

Theobald Smith hatte seit 1902 die Wahrnehmung gemacht, daß Meerschweinchen, die zur Auswertung von Diphtherietoxin verwendet waren, bei nochmaliger Seruminjektion häufig eingehen. Otto studierte seit 1906 dieses Phänomen genauer und ist seither ein eifriger Mitarbeiter auf diesem Gebiete geworden. Rosenau und Anderson wieder gingen von der Erforschung der plötzlichen Todesfälle aus, die dem Diphtherieheilserum zur Last gelegt worden waren und beleuchteten in sehr zahlreichen und exakten Versuchen die Wirkung des Pferdeserums und anderer Substanzen beim Meerschweinchen.

Die wichtigen Entdeckungen dieser Forscher, sowie von Gay und Southardt, Lewis, Besredtka, Vaughan, Friedberger, Kraus und besonders von Doerr werden wir im speziellen Teile zu besprechen haben.

Den Ausdruck „Allergie“ schlug ich 1906 vor,[173]) weil mir alle bisherigen Termini eine einseitigc Beziehung zu haben schienen, und weil ich es für das wichtigste hielt, einmal zuerst ohne vorgefaßte Meinung die klinische Änderung der Reaktionsfähigkeit zu studieren. Ich führte dies sehr eingehend an der Kuhpockenimpfung durch (1903 bis 1907).

Mein Plan ist nun der, zuerst die Krankheitsbilder, in denen Erscheinungen der Allergie nachweisbar sind, eines nach dem andern zu besprechen, um hierauf an der Hand der einzelnen Symptome das Gemeinsame zusammenzufassen.

Ich beginne mit den am genauesten studierten pathologischen Gruppen und schließe jenc an, in denen bisher nur eine oder die andere Beobachtung eine Analogie zu allergischen Vorgängen erlaubt.

---

# Spezieller Teil.

## Serumkrankheit.[190])

Pferdeserum beim Menschen.

Die erste Injektion von Pferdeserum, das wir als Antitoxin bei Diphtherie, Tetanus, Scharlach und epidemischer Meningitis verwenden, bewirkt neben dem antitoxischen Einflusse auf den Krankheitsprozeß häufig Krankheitserscheinungen, die in Urticaria, Fieber, Ödemen, Gelenkschmerzen bestehen. Sie kommen dem Pferdeserum zu, denn sie zeigen sich auch nach Injektion von Serum gesunder Pferde beim gesunden Menschen (Bokay[40]), Johannessen[108])).

Diese Erscheinungen, die Schick und ich mit dem Namen Serumkrankheit bezeichnet haben, treten nur ausnahmsweise in unmittelbarem Anschlusse an die Injektion auf, meist vergeht eine Inkubationszeit von 8 bis 12 Tagen bis zum Ausbruch der Symptome. Anders bei der Wiederholung der Injektion.

Ich will hier ein typisches Beispiel anführen (Abb. 2). Der Knabe Egon E. erhält am 8. X. 1902 eine Injektion von 200 ccm Moserschen Scharlachserums. Am Abend des 7. Tages tritt eine schwere Serumkrankheit ein, die in Schwellung der regionären Lymphdrüsen, Fieber bis 40,5, Ödemen und Exanthemen besteht. Die letzteren zeigen sich anfangs als Urticaria, später tragen sie den Charakter der Erythema multiforme (Marfans erythème marginé aberrant).

Am 15. November 1903 vormittags werden 15 Kinder, darunter auch Egon E., mit je einem Kubikzentimeter Diphtherieserum injiziert. Bei Egon schwillt nach 8 Stunden unter Temperaturanstieg die Haut des Unterarmes, an dem die Injektion vollzogen war, an. Am nächsten Vormittag findet sich eine diffus rote, pralle, schmerzhafte Schwellung bis zur Mitte des Oberarmes. Nachmittags allgemeines Exanthem urticariellen Charakters. Nach 36 Stunden ist das Fieber beendet, die Geschwulst nimmt dann allmählich ab. Am 6. Tage nochmals eine ganz flüchtige allgemeine Urticaria.

Wir wollen an diesem Schulfalle die verschiedenen Eigenschaften der Allergie gegen Pferdeserum studieren:

1. Zeitliche Allergie. Die Krankheitserscheinungen nach erster Injektion treten am 7. Tage ein; nach der Reinjektion schon nach 8 Stunden.

2. Quantitative Allergie. Von den 15 Kindern, die am 15. XI. injiziert wurden, waren 10 noch nicht vorbehandelt. 9 von ihnen zeigten zur Zeit der maximalen Reaktion Egons gar keine Reaktion, eines eine leichte Schwellung; dafür traten bei 4 unter ihnen zwischen dem 6. und 8. Tage leichte Allgemeinerscheinungen auf.

Die schwere Reaktion, die Egon hier aufwies, lag somit nicht an der Art des zur zweiten Injektion verwendeten Serums, sondern an seiner subjektiven Disposition. Er war hochgradig überempfindlich. Und zwar war seine Überempfindlichkeit eine erworbene, denn er hatte auf die erste Injektion nicht so reagiert.

3. Qualitative Allergie. Nach der ersten Injektion finden sich als Folgeerscheinungen keine Symptome an der Injektionsstelle, sondern

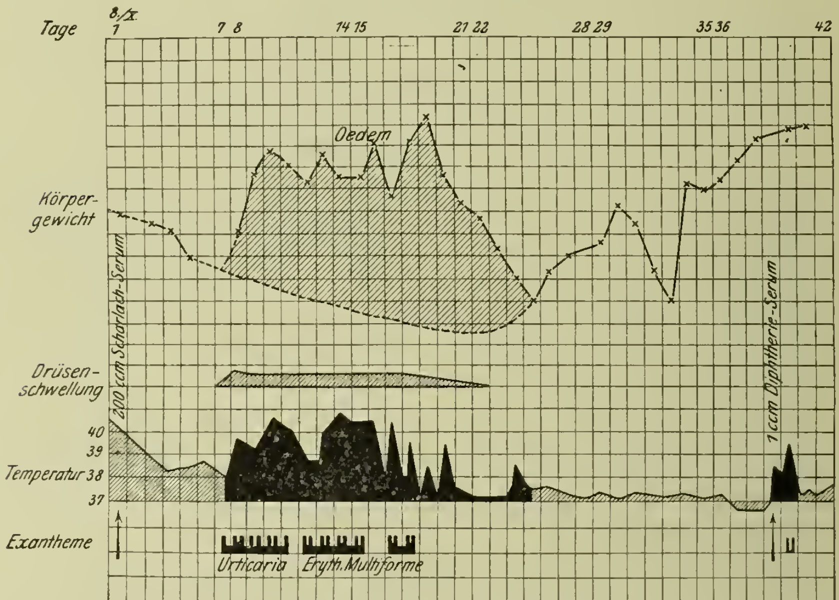



Abb. 2. Serumkrankheit des Menschen.

Allgemeinerscheinungen: Fieber, Urticaria, allgemeiner Hydrops. Die zweite Injektion dagegen bewirkt ein ganz charakteristisches pralles Ödem an der Stelle der Einspritzung selbst.

Daneben kommt es bei Reinjektion zu kurzdauernden Allgemeinerscheinungen (Exanthemen, Fieber), die manchmal von bedrohlichen Kollapsen begleitet sind, wie man sie bei normalzeitiger Serumkrankheit niemals sieht.

Goodall[87]) hat in seiner Arbeit von 1907 darauf hingewiesen, daß er schon im Jahre 1898 3 Fälle ohne weiteren Kommentar mitgeteilt hatte, „in denen die Injektion von Antitoxin von Rigor und anderen Symptomen gefolgt war. Es handelte sich durchweg um Reinjizierte, die in der zweiten Woche nach der ersten Injektion Serumkrankheit zeigten, nach der Reinjektion aber sofort reagierten. Besonders typisch ist der 3. Fall: „Innerhalb einer Viertelstunde sehr krank, urticarieller Ausschlag, Steifheit durch eine halbe Stunde, Cyanose, rascher, schwacher Puls.“

Das hervorstechendste Merkmal der Allergie ist hier jedenfalls die sofortige Reaktionsfähigkeit bei der zweiten Injektion im Gegensatze zu der Inkubationszeit nach der ersten Injektion.

Eine Addition der von uns und von Lehndorff, Francioni, Lemaire, Goodall, Currie, Netter und Debre angeführten Fälle ergibt folgende Zahlen für die Eintrittstage der Serumkrankheit:

| | 1. 2. | 3. | 4. | 5. | 6. | 7. | 8. | 9. | 10. | 11. | 12. | 13. | 14. | 15. | 16. | 17.-20. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Erstinjektion | 3 | 1 | 5 | 2 | 11 | 21 | 35 | 32 | 23 | 12 | 18 | 10 | 12 | 9 | 8 | 7 |
| Reinjektion | 89 | 6 | 9 | 14 | 20 | 24 | 7 | 2 | 1 | | | | | | | |

Wir sehen aus dieser Zusammenstellung, daß bei Erstinjizierten die Serumkrankheit selten vor dem 6. Tage, hauptsächlich am 8. und 9. Tage, häufig auch später ihren Anfang nimmt.

Bei der überwiegenden Zahl der Reinjizierten finden wir die Erscheinungen schon als „sofortige Reaktion" innerhalb 24 Stunden eintreten. Ein zweites Maximum des Krankheitseintritts fällt auf den 6. und 7. Tag, also um etwa 2 Tage früher als das Maximum bei den Erstinjizierten. Schick und ich nannten diese Form darum die „beschleunigte Reaktion".

Die „beschleunigte Reaktion" ist klinisch der normalzeitigen ähnlich: sie besteht auch aus Fieber, Urticaria usw. ohne spezielle Beteiligung der Injektionsstelle, sie läuft aber, so wie sie früher eintritt, auch rascher ab. Mit der „sofortigen Reaktion" hat sie die quantitative Allergie gemeinsam: sie tritt bei derselben Serummenge häufiger ein als die normalzeitige Reaktion.

Man muß sich nicht vorstellen, daß man nach jeder Injektion oder Reinjektion von Serum alle diese Erscheinungen sieht: nur in einem Teil der Fälle sind sie vorhanden, folgen dann aber den angegebenen Gesetzen. Im allgemeinen tritt die Serumkrankheit um so häufiger ein, je größere Serummengen einverleibt werden.

Häufigkeit der Serumkrankheit im Verhältnis zur Menge des injizierten Serums. (Nach G. H. Weaver.[233])

| Serummenge in Kubikzentimetern | Anzahl der Fälle mit Reaktion | Fälle ohne Reaktion (10 od. mehr Tage beobachtet) | Summe der Fälle | Prozentsatz der Reagierenden |
|---|---|---|---|---|
| 1—9 | 9 | 73 | 82 | 10,9 |
| 10—19 | 52 | 137 | 189 | 27,5 |
| 20—29 | 40 | 100 | 140 | 28,5 |
| 30—49 | 47 | 73 | 120 | 39 |
| 50—79 | 46 | 138 | 92 | 50 |
| 80—280 | 42 | 111 | 69 | 61 |

Sehr häufig z. B. verläuft die Erstinjektion ohne jede nachweisliche Serumerscheinung, bei der Reinjektion tritt sofortige oder beschleunigte Reaktion auf. Ausführliche Statistiken darüber finden sich bei Goodall und Currie.

Es können auch beide Formen hintereinander folgen, wie in dem früher angeführten Beispiele. Das Auftreten dieser Doppelreaktion

ist hauptsächlich von dem zeitlichen Intervalle abhängig, das seit der ersten Seruminjektion verstrichen ist. Die Allergie in Form der Beschleunigung der Reaktion hält jahrelang an.

Wenn man die Reinjektionsfälle von Pirquet und Schick und von Lehndorff nach dem Intervalle gruppiert, so ergibt sich

| Intervall zwischen erster und zweiter Injektion | Reaktionen | | | |
|---|---|---|---|---|
| | nur sofortige | sofortige und beschleunigte | nur beschleunigte | Zusammen |
| 10 Tage bis zu einem Monat | 21 | 3 | — | 24 |
| unter 6 Monaten . . . | 21 | 7 | 5 | 33 |
| über 6 Monate . . . . | 2 | 2 | 30 | 34 |

Ebensowenig wie die erste Serumkrankheit tritt die Veränderung der Disposition des Individuums, die Allergie, sofort nach der ersten Injektion ein, sondern erst nach einer Inkubationszeit. Wenn die zweite Injektion innerhalb der ersten 10 Tage auf die Erstinjektion folgt, so bewirkt sie noch kein lokales Ödem, keine sofortigen Erscheinungen, sondern ihre Wirkung summiert sich mit der des erstinjizierten Serums. Die Inkubationszeit der Allergie ist ungefähr von derselben Dauer wie die der „normalzeitigen Serumkrankheit" und wie die einer aktiven Antikörperbildung gegen Serumantigene. Die theoretischen Schlußfolgerungen aus diesen Analogien werden wir später zu besprechen haben.

v. Pirquet und Schick fanden als kürzestes Intervall einer sicheren allergischen Reaktion 12 Tage, Lehndorff 10 Tage. Ebenso führen Marfan und Le Play einen, Lemaire zwei Fälle von zehntägigem Intervalle an.

## Reaktion des Menschen auf andere Sera.

Auf die prinzipielle Bedeutung der schädlichen Wirkung artfremden Eiweißes bei parenteraler, im Gegensatze zur enteralen Einverleibung, ist hauptsächlich von F. Hamburger in einer Reihe wichtiger Arbeiten hingewiesen worden. Zufällig ist nur die Wirkung des Pferdeserums auf den Menschen genau erforscht, weil dieses fast ausschließlich zu therapeutischen Zwecken verwendet wird.

Dallera führt einen Fall an, in dem 10 Tage nach der Transfusion von Lammblut allgemeine Urticaria auftrat; auch nach Injektion von Kaninchenserum wurden ähnliche Symptome gefunden.

Wir sehen jedoch beim Menschen eine „primäre" Wirkung mancher Tiersera ohne Inkubationszeit. Sie ist nach den Untersuchungen Doerrs wahrscheinlich durch thermolabile Körper bedingt. Zu diesen primär wirksamen Stoffen gehört das Schweineserum:

Bier[33]) fand bei seinen Versuchen der Beeinflussung bösartiger Geschwülste durch artfremdes Blut nach Injektion von 10—20 ccm defibriniertem Schweineblut regelmäßig nach einigen Stunden eine Entzündung an der Injektionsstelle, die nach 1—3 Tagen ihren Höhepunkt erreicht. „Ferner pflegt ein flüchtiges Fieber einzutreten. Bei der Wiederholung der Einspritzung erhöhen sich in der Regel entzündliche und fieberhafte Reaktionen und sie lassen sich mit kleinen Mengen Blut hervorrufen."

### Serumkrankheit bei Tieren (Serumanaphylaxie).

Unzählige Kombinationen wären dadurch möglich, daß man das Serum verschiedener Tiere bei anderen einspritzen würde, um in jedem einzelnen Falle die charakteristischen Phänomene der Allergie zu studieren, ähnlich wie Nuttall dies zum Studium der Präcipitation ausgeführt hat. Viele dieser Kombinationen sind schon untersucht worden. Sie lassen sich in drei Gruppen teilen:

1. unmittelbar giftige Wirkung des artfremden Serums bei erster Injektion. Uhlenhuth fand, daß Rinder-, Schaf- und Schweineserum in der Dosis von 6,0, 11,0 und 12,0 ccm pro Kilogramm auf Meerschweinchen tödlich wirken; beim Aalserum genügt nach Mosso schon 0,02 ccm zu dieser Wirkung.

H. Pfeiffer wies nach, daß bei subcutaner Injektion von Meerschweinchen mit Rinder-, Tauben-, Schweine- und Menschenserum lokale Nekrosen entstehen, während Pferde- und Kaninchenserum diese Wirkung nicht haben. Nur jene Sera wirken auf das subcutane Gewebe nekrotisierend, denen auch gleichzeitig eine lytische Eigenschaft auf die Erythrocyten zukommt.

Die nekrotisierende Substanz ist nach H. Pfeiffer in Alkohol unlöslich, sie wird durch mehrstündiges Erwärmen auf 56° und durch verschiedene chemische Agentien zerstört. Durch wiederholte Injektionen läßt sich ein Serum gewinnen, das artgleiche Tiere gegen das nekrotisierende Serum schützt. Durch Bindung der hämolytischen Amboceptoren fällt auch die nekrotisierende Wirkung fort.

Nach Uhlenhuth und Haendel ist der nekrotisierende Prozeß komplexer Natur, es gelang ihnen nicht, dagegen zu immunisieren. Die von H. Pfeiffer als Immunitätsvorgänge angesprochenen Erscheinungen beruhen nach den letztgenannten Autoren auf Komplementablenkung.

Die primäre toxische Wirkung des Aalserums ist durch Doerr und Raubitschek[63]) genau studiert worden. Sie fanden, daß Aalserum, das Meerschweinchen bei intraperitonealer Injektion in der Dosis von 0,01, bei intracerebraler in der Dosis von 0,001 tötete, durch einstündige Erwärmung auf 60° diese primäre Giftigkeit vollständig verlor. Dagegen blieb dem erhitzten Aalserum die Eigenschaft, Tiere überempfindlich, anaphylaktisch, zu machen, und weiter auch die Eigenschaft, bei Reinjektion überempfindlicher Tiere sofortige Symptome auszulösen. Die Autoren kamen zu dem Schlusse, daß die primär giftige Substanz des Aalserums von der Substanz, die Überempfindlichkeit hervorruft, vollkommen verschieden sei.

Ich greife der Darstellung vor, wenn ich gelegentlich des Aalserums auch die weiteren sehr wichtigen Befunde von Doerr und Ruß[64]) hier schon anführe. Sie wiesen nach, daß die giftige Substanz ihr eigenes Antitoxin bilde, die allergisierende Substanz ihren eigenen Reaktionskörper. Kaninchen wurden mit unerhitztem Aalserum immunisiert und ihr Serum an Meerschweinchen als antitoxisches (Mischung mit frischem Aalserum) und als anaphylaktisches (nach 24 Stunden Injektion von erhitztem Aalserum) ausgewertet. Es fand sich, daß der anaphylaktische Reaktionskörper unabhängig von dem Antitoxin gebildet wird, da einmal beide, einmal nur eines von beiden vorhanden waren.

Auch die verhältnismäßig geringe primäre Giftigkeit des Rinderserums ist auf einen thermolabilen Körper zurückzuführen. Oluf

Thomson sah nach intraperitonealer Injektion von 5 ccm frischen Rinderserums schwere Symptome, die durch Erhitzung des Serums auf 58° wegfielen.

Es ist darum empfehlenswert, alle anaphylaktischen Versuche mit möglichst kleinen Mengen und auf 56° erwärmtem Serum auszuführen. Das Pferdeserum, das als Antitoxin in den Handel kommt, ist fast immer erwärmtes Serum. Der Vorwurf zu großer Dosierung frischen Serums, so daß eine primäre Giftwirkung schwer auszuschließen ist, trifft vor allem die Arbeiten von Pick und Yamamouchi, dann die von Heilner, der ca. 10 Proz. des Körpergewichts injizierte. Die Wirkungen, die Pick und Yamamouchi bei Wiederholung von doppelter, durch Stunden getrennter Einspritzung von 5 ccm Serum sahen, sind schwerlich in die Reihe der anaphylaktischen Phänomene zu zählen.

2. Wirkung nach Art des Pferdeserums beim Menschen: Serumkrankheit nach längerer Inkubationszeit. Hierher gehört die Wirkung des Pferdeserums beim Rinde.

Beclère, Chambon und Ménard injizierten 7 Kälber mit 10 ccm Pferdeserum pro Kilogramm. 4 unter ihnen zeigten typische Serumkrankheit (Exantheme von urticariellem oder morbillösem Charakter, einmal Gelenkschmerzen), die nach 4 Tagen eintrat und 2—3 Tage dauerte.

3. Keine sicheren Erscheinungen nach erster Injektion, sofortige sehr heftige Reaktion bei Reinjektion nach einem Intervalle von mindestens 8 Tagen.

Hierher gehören die am genauesten studierten Krankheitsbilder nach Injektion des Pferdeserums bei Kaninchen und Meerschweinchen.

### Pferdeserum bei Kaninchen.

Die erste Injektion von Pferdeserum verläuft bei grober Betrachtung reaktionslos, doch sind auch hier Anzeichen einer normalzeitigen Serumkrankheit vorhanden.

H. Lemaire gibt an, daß fast alle Kaninchen während der Zeit, in der ihr Serum präcipitierende Eigenschaften gewinnt, also gewöhnlich 7—12 Tage nach der Erstinjektion, 100—200 g an Gewicht verlieren.

Ehrlich und Morgenroth (Berliner klin. Wochenschr. 1901, 10) zeigten und Moreschi bestätigte, daß 10—12 Tage nach der Erstinjektion einer größeren Menge artfremden Serums Komplementschwund auftritt.

Ganz anders verhält sich das Kaninchen bei der Reinjektion. Die ersten diesbezüglichen Befunde wurden von Arthus[8]) veröffentlicht. Die Erscheinungen bei der Reinjektion tragen daher den Namen

### „Arthussches Phänomen".

Bei subcutaner Reinjektion entsteht ein lokales Ödem, das innerhalb 24 Stunden zum Maximum ansteigt, innerhalb einiger Tage verschwindet. Bei weiteren Injektionen kann es zu schwereren Hautveränderungen, ja zu Gangrän der Injektionsstelle kommen. Bei intravenöser Injektion tritt manchmal akuter Tod ein.

Arthus bringt folgendes Beispiel: „Ein Kaninchen, vorbehandelt mit 8 Injektionen, erhält in die Ohrvene 2 ccm Serum. Nach ungefähr einer Minute macht das Tier Niesbewegungen, wird ängstlich und unruhig, legt sich auf den Bauch, die Atmung wird frequent. Es erfolgen reichlich Stuhlentleerungen, dann legt sich das Kaninchen auf die Seite, dreht den Kopf zurück, macht mit den

Pfoten Laufbewegungen und bleibt dann unbeweglich, die Atmung sistiert. Nach einer kurzen Pause, in der bei erloschenem Kornealreflex Exophthalmus auftritt, macht das Kaninchen 4—5 Atemzüge und stirbt, etwa 4 Minuten nach der Injektion.

Arthus hatte weniger Wert auf das Intervall, als auf die Wiederholung der Injektionen gelegt; v. Pirquet und Schick[190]) zeigten, daß die Vorbehandlung mit einer Injektion genügt, und daß das zeitliche Moment für die Entstehung der Allergie ausschlaggebend sei. Bei zweiter Injektion nach 5 Tagen entstand noch kein Infiltrat, bei einem Intervalle von 10 Tagen ein sehr starkes.

Bei weiteren subcutanen Injektionen (Arthus, Wolff-Eisner, Lemaire) verstärken sich die Reaktionen gewöhnlich; die Kaninchen gehen manchmal in der Reaktion selbst, häufiger an Kachexie zugrunde. Wenn aber genügende Abstände eingehalten werden (Lemaire), so erholen sich die Tiere jedesmal und überleben die Eingriffe.

Knox, Moß und Brown[114]) zeigten, daß die intracutane Probe beim Kaninchen gut verwendbar ist. Die Reaktion erscheint in Form einer lokalen Schwellung und Rötung innerhalb 12—24 Stunden nach der Reinjektion und erreicht ihr Maximum innerhalb 36 Stunden.

In den letzten Jahren wurden Kaninchen vielfach zur Erzeugung des „anaphylaktischen Reaktionskörpers“ verwendet; da derselbe meistens auf Meerschweinchen übertragen wurde, will ich diese Versuche im nächsten Kapitel besprechen.

Beim Kaninchen selbst soll nach Friedemann die passive Anaphylaxie am besten zutage treten, wenn man Antigen und Antikörper gleichzeitig, gemischt, aber in bestimmten Proportionen (kleine Menge Antigen) injiziert.

Die Arbeiten Heilners am Kaninchen weichen in ihrer Methodik so sehr von denen aller anderen Autoren ab, daß es schwierig erscheint, seine Befunde einzureihen. In seiner letzten Versuchsreihe (1908) injizierte er 275—294 ccm Pferdeserum bei Kaninchen, die zwischen 2577—2780 g wogen, also mehr als 10 Proz. des Körpergewichtes. Er bestimmte Körpergewicht, Harnmenge und Stickstoffausscheidung durch 6—8 Tage und glaubt, daß durch Alkoholdarreichung die Stickstoffausscheidung verstärkt werde, was seine Zahlen nicht unbedingt beweisen. Es wäre lohnend, ähnliche Stoffwechselversuche nicht in den ersten Tagen nach der Injektion abzubrechen, sondern durch mindestens 14 Tage weiterzuführen.

## Pferdeserum bei Meerschweinchen.

Noch schärfer als bei Kaninchen tritt der Unterschied zwischen dem normalen und dem vorbehandelten Tiere bei Meerschweinchen zutage, weil hier nicht bloß bei intravenöser, sondern auch bei subcutaner Reinjektion schwerste Erscheinungen auftreten.

Theobald Smith beobachtete, daß Meerschweinchen, die früher einmal zum Zwecke der Wertbemessung von Diphtherieheilserum mit Giftserumgemischen vorbehandelt waren, akut eingingen oder wenigstens schwer erkrankten, wenn ihnen später normales Pferdeserum injiziert wurde.

Er teilte 1906 in der Diskussion zu einem Vortrage von Rosenau mit, daß er sich seit 1902 für die Sache interessiert habe, ohne aber eine Analyse des Phänomens anzustellen. Er verfügte damals über 117 Versuche: von 18 Tieren, die mit Toxin-Antitoxingemischen vorbehandelt waren, hatten 13 bei der Reinjektion Symptome gezeigt, 10 davon waren eingegangen. Er war zu keinen klaren Resultaten gekommen, denn merkwürdigerweise waren von 58 unvorbehandelten Tieren 9 nach der ersten Injektion von Serum gestorben, von 31 nur mit Serum vorbehandelten nur zwei.

Ehrlich gab darum diesem Zweige der Überempfindlichkeitserscheinungen den Namen „Theobald Smithsches Phänomen“ und regte Otto zu genaueren Untersuchungen darüber an.

„Alle 22 Tiere, erzählt Otto, die ich zu verschiedenen Zeiten ($4^1/_2$ bis 12 Wochen) nach ihrer Verwendung als Prüfungstiere in der Weise nachbehandelte, daß ich ihnen 6 ccm normales Pferdeserum subcutan injizierte, erkrankten kurze Zeit nach der Injektion unter folgenden Erscheinungen: schon wenige Minuten nach der Einspritzung begannen die Tiere unruhig zu werden und empfanden scheinbar Schmerzen an der Injektionsstelle. Bald darauf fielen sie unter den Anzeichen einer schweren Dyspnoe um und waren nicht mehr imstande, sich wieder zu erheben. Die Respiration wurde äußerst beschleunigt und angestrengt, die Herztätigkeit häufig sehr schwach und kaum fühlbar. Dabei wurden die Tiere allmählich kalt und gingen zu 50 Proz. in etwa $^1/_2$—1 Stunde zum Teil unter Krampferscheinungen ein. Die andere Hälfte erholte sich allmählich und machte dann wieder den Eindruck völlig gesunder Tiere.“

Gegenüber Kaninchen-, Ziegen- und Ochsenserum waren diese Tiere nicht im mindesten überempfindlich. Es ergab sich ferner, daß die Vorbehandlung mit Diphtheriegift allein keine Überempfindlichkeit bewirkte, und daß Tiere, die mit großen Dosen normalen Serums vorbehandelt waren, weniger empfindlich waren als mit minimalen Dosen präparierte.

Die Inkubationszeit, nach der die Allergie nachgewiesen ist, zeigt sich von dem Orte der Vorinjektion abhängig. Rosenau und Anderson (1908) fanden die Tiere, die durch eine cerebrale Injektion von 0,01 ccm vorbehandelt waren, entgegen Besredkas Angabe, daß vom Gehirn aus keine Sensibilisierung möglich sei, vom 8. Tage an empfindlich, während subcutane Injektion derselben Menge erst 2 Tage später Empfindlichkeit zeitigte.

Die Größe der ersten Dosis hat nach Rosenau und Anderson keinen Einfluß auf die Länge der Inkubationszeit, während Otto, Lewis, Vaughan und Wheeler, Gay und Southard glauben, daß nach größeren Dosen die Empfindlichkeit später eintrete.

Die Erfahrungen bei der menschlichen Serumkrankheit sprechen nicht für eine Verlängerung der Inkubationszeit durch große Dosen. Immerhin mag da in Betracht kommen, daß die Variationen in der Dosierung beim Menschen nicht so bedeutend gemacht werden können wie beim Kaninchen. Auch die Reinjektion während der Inkubationszeit schiebt beim Menschen den Eintritt der Serumkrankheit nicht hinaus. (Currie 1907.)

Zur Allergisierung des Meerschweinchens sind minimale Dosen ausreichend. Nach Rosenau und Anderson genügte einmal schon ein Millionstel ccm hierzu, Mengen von $^1/_{250}$ bis $^1/_{1000}$ ccm verursachen regelmäßig Überempfindlichkeit. Während bei erster Injektion 10 ccm Pferdeserum (also ca. 40 ccm pro kg) vom Meerschweinchen symptomlos vertragen wird, genügt zur Tötung der empfindlichen Tiere 0,1 ccm.

Die Symptome bei der Reinjektion der Meerschweinchen werden von vielen Autoren als rein zentrale aufgefaßt, es ist aber nicht zu vergessen, daß die Lokalsymptome nur durch den raschen Tod, auf den hauptsächlich geachtet wird, abgeschnitten werden.

Lewis hat sich die Mühe genommen, die Tiere klinisch noch weiter zu verfolgen, die den anaphylaktischen Chok überleben. Die Tiere

zeigen nach Verlauf von 8 Stunden ein müdes Aussehen, Wasser in den Augen; nach 24 Stunden findet sich starkes lokales Ödem (bei subcutaner Injektion), das sich über den ganzen Thorax und Bauch erstrecken kann. Später kann ein langwieriges Ulcus auftreten. Werden die Tiere in diesem Stadium getötet, so findet man hämorrhagische Nekrosen in der Milz, sowie Veränderungen des Blutes und anderer Organe.

Rinderserum beim Meerschweinchen.

Im letzten Jahre haben Doerr und Ruß die durch Otto, Rosenau, Anderson u. a. mit Pferdeserum gewonnenen Erfahrungen mit Rinderserum nachgeprüft. Beim Pferdeserum war der Nachteil empfunden worden, daß die Auswertungen von Diphtheriegift mit Diphtherieantitoxin, an denselben oder an früheren Generationen der Meerschweinchen ausgeübt, die Resultate beeinflussen konnten. Doerr und Ruß arbeiteten äußerst exakt, und ich halte mich daher lieber an ihre Resultate, als an die historische Aufzählung, wie die einzelnen Befunde trotz mannigfacher Irrwege anderer Autoren allmählich erhärtet wurden.

Die erste Injektion geben Doerr und Ruß subcutan, über dem Processus xiphoides. Die Reinjektion, die ich im weiteren als „Probe“ bezeichne, intravenös, in die rechte Jugularis.

Sie machen einen Hautschnitt längs der Vena jugularis, präparieren die Vene frei, klemmen sie doppelt ab; dann wird die Spritzenkanüle eingestochen, die zentrale Klemme gelüftet. Nach langsamer Injektion wird die zentrale Klemme wieder angelegt, die Vene unterbunden, der Hautschnitt durch Klammern geschlossen.

Die Inkubationszeit beträgt bei Erstinjektion von 0,01 ccm und Reinjektion von 0,2 ccm bis zur vollen Ausbildung der Allergie 8 bis 9 Tage.

Die Tiere, die 9—14 Tage nach der Erstinjektion reinjiziert wurden, starben alle sofort, von den 7 und 8 Tage nach der Erstinjektion reinjizierten starb die Hälfte; 5 und 6 Tage p. i. (nach der Erstinjektion) waren nur leichte Symptome des anaphylaktischen Choks zu erreichen.

Als toxische Dosis bei intrajugulärer Reinjektion wurde ermittelt: 0,04 ccm als Dosis letalis minima, 0,01 als sicher krankmachend (13 Tage nach Erstinjektion von 0,01 ccm). Als allergisierende Dosis (für Tod bei Reinjektion von 0,2 ccm) wirkte 1 mg mit Sicherheit, 1 $\mu$g gar nicht; 100 $\mu$g und 10 $\mu$g nicht in allen Fällen. Dabei zeigte sich, daß bei Allergisierung mit minimalen Mengen die Inkubationszeit verlängert ist; nach Erstinjektion von 1 mg bewirkte die Reinjektion nach 8 Tagen schon tödlichen Shok; nach 100 $\mu$g fand sich diese Wirkung erst nach 19 Tagen, nach Erstinjektion von 10 $\mu$g gar erst nach 25 Tagen.

Die kleinste letale Dosis ist demnach tausendmal größer als die kleinste allergisierende Dosis.

Erscheinungen der Unterempfindlichkeit.

Während Arthus und Wolff-Eisner die Auffassung hatten, daß die Überempfindlichkeit mit jeder Injektion an Intensität zunehme, zeigten v. Pirquet und Schick an einer Anzahl von Krankengeschichten,

daß später Abnahme der Empfindlichkeit eintreten kann, daß also auch beim Serum Überempfindlichkeit und „Immunität" nicht prinzipiell zu trennen sind.

Otto fand bei weiterer Injektion solcher Tiere, die die erste Reinjektion überlebt hatten, keine oder nur geringe Krankheitserscheinungen. Während Besredtka und Steinhardt diesen Zustand als definitive Immunität auffaßten, gaben Otto, sowie Gay und Southard an, daß er nur ein vorübergehender ist und um so länger andauert, je größere Dosen bei der Reinjektion verwendet werden.

Dies Phänomen der Abnahme der Empfindlichkeit, das ich im Anschlusse an meine übrige Nomenklatur als Anergie bezeichne, hat beim Serum unter dem Namen „Antianaphylaxie" Eingang in die Literatur gefunden.

Der Ausdruck Antianaphylaxie stammt von Nicolle (1907), der fand, daß Injektionen innerhalb der Inkubationszeit nicht nur unschädlich seien, sondern sogar die Anaphylaxie herabsetzten.

Besredtka hatte die Wirkung des Serums, bei nichttödlicher Reinjektion Unterempfindlichkeit zu hinterlassen, als Propriété vaccinante bezeichnet und war bestrebt, sie einem eigenen Körper zuzuschreiben, der von dem toxischen und allergisierenden verschieden sei.

Durch andere Substanzen als durch das Allergen gelang es nicht, die Anergie zu erzeugen. Rosenau und Anderson versuchten subletale Dosen von Pankreatin, Kaliumoxalat, Pepsin, Pepton, Calciumsulfat, Calciumoxalat 24 Stunden vor der Reinjektion des Pferdeserums; aber eine Abschwächung wurde nicht erzeugt. Dagegen geben Kraus und Biedl an, daß Pepton die Wirkung aufhebe, worauf ich später zu sprechen komme. Gay und Southard erhielten eine Abschwächung der Wirkung einer intraperitonealen Injektion, wenn sie eine Stunde vorher 10 ccm physiologische Kochsalzlösung ins Peritoneum spritzten.

In bezug auf die anergisierende Wirkung ist es gleichgültig, ob die Reinjektion ins Gehirn, intraperitoneal oder subcutan gemacht wird (Rosenau und Anderson); wenn die Tiere den Shok überleben, zeigen sie bei der nach 24 Stunden wiederholten Injektion keine Allgemeinsymptome.

Bei Kaninchen konnten Knox, Moß und Brown eine Antianaphylaxie auch durch Injektion sehr großer Dosen nicht erreichen. Allerdings benutzten sie nur die intracutane Probe.

Wirkung der Narkose auf den anaphylaktischen Shok.

Besredtka machte die Angabe, daß in der Äthernarkose das anaphylaktische Phänomen vollständig ausbleibt. Banghof und Famulener fanden dieselbe Wirkung nach großen intramuskulären Dosen von Chloralhydrat.

Nach Rosenau und Anderson ist die Wirkung der Narkose nur eine scheinbare: subletale Symptome werden durch den Äther maskiert, während die letale Dosis in ihrer Wirkung keineswegs verhindert wird.

Zu ähnlichen Schlüssen kamen Kraus und Biedl bei Versuchen an Hunden: die charakteristische Blutdrucksenkung war nämlich auch in der Narkose nachzuweisen.

## Das Allergen.

Dies führt uns zu der Frage, welche Substanzen an der Serumwirkung beteiligt sind. Hier ist zu unterscheiden: a) die präparierende, allergisierende Substanz, für die ich in Analogie zum Detreschen Ausdrucke Antigen den Namen „Allergen" vorgeschlagen habe, b) die Sub-

stanz, die bei der zweiten Injektion die giftige Wirkung auslöst, c) die Substanz, die antianaphylaktisch, schützend wirkt, d) die Substanz, die im überempfindlichen Organismus die Trägerin der Allergie ist, und endlich e) den giftigen Körper, der sich beim Zusammentreten von b) und d) bildet.

Daß a, b und c identisch sind, ist a priori wahrscheinlich, wenn man nicht bloß die Erscheinungen am Meerschweinchen, sondern auch die Serumkrankheit des Menschen ins Auge faßt. Beim Menschen haben wir nämlich den großen Vorteil, auch die der ersten Injektion folgenden Symptome zu erkennen. Wenn diese auch gewisse Unterschiede von der zweiten Krankheit zeigen (kein Ödem an der Injektionsstelle, kein Kollaps), so sind sie doch in bezug auf Urticaria und Fieber gleichartiger Natur.

Rosenau und Anderson haben sich die Mühe genommen, am Meerschweinchen die Identität zwischen a und b zu beweisen, indem sie deren physikalische und chemische Eigenschaften getrennt prüften.

Das Allergen des Pferdeserums wird durch sechsstündiges Erhitzen auf 60° nicht zerstört, wohl aber durch viertelstündiges Erhitzen auf 100°. Es wird durch Austrocknen, durch mehrjähriges Stehenlassen, durch Zusatz verschiedener chemischer Agentien (Buttersäure, Kaliumpermanganat, Formaldehyd, Natriumcitrat, Chlorcalcium, Alkohol, Wasserstoffsuperoxyd, Ammonsulfat), durch Diastase, Pankreatin, Investin, Emulsin, Pepsin, durch Atropin, Strychnin, Morphin, Coffein nicht zerstört, ebensowenig durch Chloroform, Trikresol, oder durch die Beleuchtung mit Röntgenstrahlen.

Gay und Southard suchten die Frage in anderer Weise zu lösen: sie wiesen nach, daß das Serum allergischer Meerschweinchen auf andere Tiere allergisierend wirkt, also allergisierende Substanz (a) enthalte. Dann versuchten sie, ob dasselbe Serum auf andere allergische Meerschweinchen toxisch (b) wirke. Dies ist nicht der Fall, und deshalb glauben sie zwei verschiedene Substanzen annehmen zu müssen.

Besredtka wollte die beiden supponierten Körper durch Hitze trennen. Dabei nimmt die toxische Komponente des Pferdeserums von 56° an ab. Dagegen hat er „den Eindruck gehabt“, daß das Serum um so besser sensibilisiere, je höher es erhitzt worden sei.

Doerr und Ruß konnten die Befunde Rosenaus und Andersons bestätigen und kamen zu folgenden Schlüssen:

1. Toxische, allergisierende und anergisierende Fähigkeit des Rinderserums verhalten sich ganz identisch der Erwärmung gegenüber.

Bei einstündiger Erwärmung gehen alle diese Eigenschaften zwischen 70° und 80° zugrunde.

Die Befunde Besredtkas und Kraus' sind wahrscheinlich dadurch zu erklären, daß Spuren von Serum auf dem oberen Teile des Reagensglases nicht miterhitzt wurden und sich beim Ausgießen des erhitzten Teiles wieder damit vermischten. So minimale Mengen genügen noch, um allergisierend, aber nicht mehr, um toxisch zu wirken.

Wells machte die Angabe, daß die Höhe der Temperatur nicht die anaphylaktischen Substanzen unmittelbar zerstört, sondern sie dadurch in ihrer Wirkung hemmt, daß die Eiweißverbindungen, in denen sie enthalten sind, unlöslich werden. Rosenau und Anderson konnten diese Angabe bestätigen, indem sie getrocknetes Pferdeserum erhitzten und dann erst wieder auflösten. Erhitzung auf 130° bis 170° in dieser Art hat keinen nachweislichen Einfluß auf die Toxicität, und ebensowenig auf die anaphylaktisierende Eigenschaft des Serums.

2. Auch bei fraktionierter Fällung mit Ammonsulfat ist die sensibilisierende und die toxische Komponente in der Globulinfraktion des Serums enthalten. Die Albumine sind wirkungslos.

Damit wurden entgegengesetzte Angaben von Gay und Adler widerlegt. Sleeswijk fand, daß bei Dialyse gegen Wasser die allergisierende Eigenschaft erhalten bleibt, die toxische verschwindet, aber er erklärt dies selbst durch quantitative Verhältnisse.

### Spezifizität der Serumallergie.

Durch die Vorbehandlung mit dem Allergen wird gegen dasselbe eine spezifische Allergie erzeugt; denn wenn zur zweiten Injektion Serum einer anderen Spezies verwendet wird, so tritt die Reaktion nicht ein.

Schon Arthus hatte festgestellt, daß Pferdeserum für Pferdeserum, Kuhmilch für Kuhmilch Empfindlichkeit hervorruft; v. Pirquet und Schick trennten Pferdeserum und Schweineserum. Die ausgedehntesten Untersuchungen auch über diesen Punkt verdanken wir wieder Rosenau und Anderson:

Mit Pferdeserum präparierte Meerschweinchen reagieren nicht auf andere Eiweißkörper, wie pflanzliches oder Eiereiweiß, Milch; und umgekehrt reagieren Meerschweinchen, die gegen diese Substanzen überempfindlich gemacht sind, nicht auf Pferdeserum. Gegenüber dem Blutserum anderer Tiergattungen ist die Spezifizität eine quantitative, ähnlich wie bei der Präcipitinreaktion. Nach Injektion von Pferde-, Schaf-, Katzen-, Hunde-, Rinder- und Schweineserum ergibt sich eine Überempfindlichkeit, die am schärfsten gegen das identische, in geringerem Grade auch gegen die verwandten Sera gerichtet ist.

Entgegen den Angaben Gays und Southardts, daß die Anaphylaxie nicht durchaus spezifisch sei, konnten neuerdings Rosenau und Anderson eine scharfe Differenzierung zwischen Hühnereiweiß, Pferdeserum und Milch nachweisen.

Oluf Thomson sowie Uhlenhuth empfahlen darum, diese Methode in der forensischen Medizin zur Differenzierung von Menschen- und Tierblut zu verwenden.

### Organspezifizität.

Für die Präcipitinreaktion hat Uhlenhuth nachgewiesen, daß, während die übrigen Organextrakte nur artspezifische Reaktionen geben, Extrakte der Augenlinsen verschiedener Tiere untereinander reagieren. In analoger Weise wiesen Kraus, Doerr und Sohma nach, daß auch die anaphylaktische Reaktion des Linsenextraktes organ- und nicht artspezifisch ist.

Bornsteins Fütterungsversuche mit Rinderlinsen sind wohl nicht für die Anaphylaxie zu verwerten. Von 32 Kaninchen gingen 29 bei täglicher Fütterung von Linsen ein, davon 21 in der 5. bis 16. Woche.

Ranzi trachtete die Anaphylaxie zur Differenzialdiagnose maligner Tumoren zu verwerten; die durch Injektion von Tumorgewebe anaphylaktischen Kaninchen waren aber nicht gegen dieselbe Tumorgattung, sondern nur gegen das Serum der Tierart empfindlich, welcher der Tumor entnommen war.

Levaditi und Rajchmann haben die Frage aufgestellt, ob die allergisierende Substanz sich an das Stroma von Zellen bindet; sie fanden, daß dieselbe von roten Blutkörperchen leicht, weniger von weißen Blutkörperchen und Gehirnzellen aufgenommen wird; diese Adsorption sei ein physikalischer Vorgang, da auch die Blutkörperchen allergischer Meerschweinchen Pferdeserum adsorbieren.

Pick und Yamamouchi glauben, daß das Serum allergischer Tiere als neues Antigen wirkt, weil die Vorbehandlung mit präcipitierendem Kaninchenantirinderserum neue Tiere allergisch gegen dasselbe Serum macht. Ich vermute, daß ihre Versuche dahin zu deuten sind, daß das präcipitierende Serum noch genügend Antigen enthielt, um eine aktive Allergie gegen das ursprüngliche Antigen (Rinderserum) hervorzurufen (wie in Lewis Versuchen); ob die toxische Wirkung ebenfalls durch den Antigengehalt zu erklären ist, bleibe dahingestellt. Ich erinnere daran, daß wir bei der Präcipitation ähnliche Vorkommnisse haben, die wir dort gleichzeitige Anwesenheit von Präcipitin und präcipitabler Substanz nennen.

Nicht alle Eiweißsubstanzen sind aber fähig, als Allergen zu wirken: Pepton wirkt nur sehr schwach, weitere Abbauprodukte, wie Leucin und Tyrosin gar nicht. Rosenau und Anderson schlugen darum vor, die allergisierende Wirkung als Unterscheidungsmerkmal zwischen höheren und niederen Eiweißkörpern zu verwenden.

### Passive Allergie oder passive Anaphylaxie.
### Ergin oder anaphylaktischer Reaktionskörper.

Schick und ich unterschieden zwischen beschleunigter und sofortiger Reaktion; die erstere beruhe auf einer Eigenschaft der Zellen, „antikörperartige Reaktionsprodukte“ rascher zu bilden als das erste Mal; die sofortige Reaktion beruhe auf der Anwesenheit dieser Antikörper, die mit den Präcipitinen nicht identisch seien, aber in ähnlicher Weise gebildet werden. Diese Antikörper geben durch chemische Wechselwirkung unbekannter Art mit dem Pferdeserum zusammen eine toxische Substanz.

Ich bezeichne weiterhin diese „Antikörper der vitalen Reaktion“ als Reaktionskörper oder mit dem Namen Ergine; ich verstehe darunter Körper, vermöge welcher der Organismus auf eine an sich indifferente Substanz eine Reaktion zeigt, ohne daß ich einen bestimmten chemischen oder biologischen Charakter an den Namen knüpfe.

Wir waren auf Grundlage der Versuche von Babes und Proca, sowie von Preisich und Heim bei der Tuberkulose von dem Gedanken ausgegangen, daß die Allergie mit dem Serum des Allergischen übertragbar sei, und sprachen dies als allgemeines Prinzip aus.[187]) Wir stellten Versuche an, das Ergin mit dem Serum des Allergischen zu übertragen[190]): nur in einer Richtung ergab sich hier ein deutliches Resultat. Bei Injektion von Serum allergischer Kaninchen in die Ohren von Kaninchen, die einen Tag vorher Pferdeserum erhalten hatten, entstand Ödem.

Nicolle dagegen hatte auch nach anderer Richtung Erfolg (1907); er nahm 50 ccm Serum eines allergischen Kaninchens und injizierte es neuen Tieren intraperitoneal. Nach 24 Stunden erhielten dieselben subcutan 1 bis 7 ccm Pferdeserum. Immer zeigte sich deutliches Ödem.

Otto, Gay und Southard, Friedemann konnten „passive Überempfindlichkeit“ unter bestimmten Umständen erzeugen, indem sie den normalen Tieren zuerst das Serum allergischer Meerschweinchen, dann nach 24 Stunden oder später Pferdeserum injizierten.

Otto war der Ansicht, daß es sich dabei um Übertragung echter Antikörper handelt.

„Mit den Präcipitinen sind sie sicher nicht identisch, da sie sowohl in hochwertigen präcipitierenden Seris vorkommen, als auch in solchen, die keine Spur von Präcipitin enthalten; aus dem gleichen Grunde sind sie ebensowenig identisch mit den komplementbindenden Eiweißantikörpern. Sie vertragen die einstündige Erhitzung von 55° ohne wesentliche Abschwächung. Ihre Wirkung in vitro wird durch vorherigen Zusatz von Komplementen weder gesteigert noch abgeschwächt.“

Rosenau und Anderson wiesen weiter nach, daß das antikörperhaltige Serum in getrocknetem Zustande auf 100° durch 10 Minuten erhitzt werden kann, ohne seine Eigenschaften einzubüßen.

Sie empfehlen folgende Versuchsanordnung: Ein Meerschweinchen erhält 0,01 ccm Pferdeserum subcutan, nach 14 Tagen wird es entblutet. Durch Defibrinierung und Zentrifugierung wird Serum gewonnen, und in der Dosis von 10 ccm einem neuen Meerschweinchen subcutan injiziert. Nach 48 Stunden erhält dieses 6 ccm Pferdeserum subcutan oder 0,2 ccm intrakraniell. Der Tod tritt nur selten ein, aber regelmäßig deutliche Symptome des Shoks.

Der anaphylaktische Reaktionskörper erscheint im Serum zur selben Zeit, wo die Empfindlichkeit auftritt (Rosenau und Anderson).

Das Ergin — der anaphylaktische Reaktionskörper Ottos — läßt sich auch auf eine andere Spezies übertragen. Am schönsten erhält man ihn, wenn man Kaninchen systematisch mit artfremdem Serum vorbehandelt und das Serum des Kaninchens dann auf Meerschweinchen überträgt.

Im Falle der Serumallergie ist es neuerdings durch die Untersuchungen von Friedemann, Friedberger, Doerr und Ruß gesichert worden, daß der in Betracht kommende Reaktionskörper, das Ergin, mit den Präcipitinen identisch ist. Bei anderen Prozessen hängt die Veränderung der vitalen Reaktion sicher mit anderen Antikörpern zusammen. So hat Friedemann gezeigt, daß bei der Allergie gegen Blutkörperchen die Hämolysine als Reaktionskörper wirken.

Doerr und Ruß haben eine Wertbestimmung des Immunkörpers ausgearbeitet, und schlagen als Einheit ein Serum vor, von dem 1 g intraperitoneal injiziert ein Meerschweinchen von 250 g so empfindlich macht, daß 0,2 Antigen, nach 24 Stunden intravenös nachinjiziert, gerade noch akuten Tod auslöst. Bei Injektion von Gemischen der Antikörper mit dem Allergen treten keine sofortigen Erscheinungen auf, also ist eine Verankerung des Ergins an Organzellen notwendig. Bei intravenöser Injektion des Ergins braucht diese Imprägnierung ca. 4 Stunden, bei intraperitonealer 17 bis 24 Stunden.

Die passive Überempfindlichkeit dauerte über den 13. (Otto) und 15. Tag (Gay und Southard) hinaus.

### Übertragung der Empfindlichkeit auf die Jungen.

Junge überempfindlicher Mütter sind durch etwa 2 Monate ihres Lebens selbst überempfindlich (Otto). Diese Art der Übertragung war schon durch Rosenau und Anderson nachgewiesen worden, die dies Symptom aber nur in den ersten 10 Lebenstagen prüften.

Die Überempfindlichkeit wird allein von der Mutter übertragen, der Vater ist ohne Einfluß (Anderson). Die Jungen von Müttern, die sich in einem antianaphylaktischen (anergischen) Stadium befinden, sind nicht gleichfalls unempfindlich gegen Serum, sondern überempfindlich (Gay und Southard). Lewis weist

darauf hin, daß die allergischen Jungen sich gegenüber dem Serum in einer Beziehung von allergischen älteren Meerschweinchen verschieden verhalten: Sie zeigen nämlich niemals leichte Allgemeinsymptome, sondern entweder Tod oder gar nichts.

### Aktive Allergie neugeborener Tiere.

Schloßmann und Moll beobachteten, daß Serumkrankheit nach Injektion von Diphtherieserum bei Säuglingen auffallend selten eintritt, und Moll machte daraufhin genauere Studien der Antikörperbildung bei ganz jungen Tieren. Während erwachsene Kaninchen stets Präcipitin bilden, erfolgte bei Kaninchen im Alter von 4—8 Wochen keine oder nur spurweise Präcipitinbildung. Analoge Befunde hatte Schkarin. Weiter fand Moll, daß Immunglobuline und Choleraagglutinine in dieser ersten Lebensperiode fast gar nicht gebildet werden. Dementsprechend fand er auch, daß in dieser Zeit wiederholte Einverleibungen von Eiweißkörpern keine Krankheitserscheinungen verursachten.

### Zusammenhang der Serumkrankheit und Serumallergie mit nachweisbaren Veränderungen des Blutes.

Hamburger und Moro hatten als erste gefunden (1903), daß kurz nach dem Auftreten des Serumexanthems beim Menschen Präcipitin im Blute nachweisbar war. Sie sprachen deshalb die Vermutung aus, daß ein Zusammenhang zwischen Serumexanthem und Präcipitinbildung bestehe, ohne die Präcipitation selbst als die Ursache des Serumexanthems anzusehen.

Francioni, Marfan und Le Play, Rovere dagegen verfochten diese mechanistische Vorstellung, während Rosenau und Anderson, Otto, Arthus derselben widersprachen.

v. Pirquet und Schick fanden sowohl beim Menschen eine Inkongruenz zwischen dem Auftreten von Präcipitin und Serumkrankheit, als auch beim Kaninchen zwischen Präcipitin und sofortiger Reaktionsfähigkeit. Sie stellten wegen der Analogie des zeitlichen Auftretens die Substanz, die an den klinischen Erscheinungen beteiligt ist, als einen gleichgeordneten „Antikörper der vitalen Reaktion“ den Präcipitinen gegenüber.

H. Lemaire, der die eingehendsten Studien über diesen Punkt ausführte, fand bei der Serumkrankheit des Menschen nur in etwa der Hälfte der Fälle Präcipitine; diese traten meistens 1—5 Tage nach dem Beginne der Serumerscheinungen im Blute auf.

Die wichtigste Analogie zwischen Allergie und Präcipitin liegt darin, daß beide beschleunigten Eintritt bei Reinjektion zeigen. Für das Präcipitin wurde dies zuerst durch Dungern beobachtet, durch Hamburger und v. Pirquet[190]), und zuletzt ausführlich durch H. Lemaire bestätigt. Kaninchen bilden bei subcutaner Erstinjektion von Pferdeserum stets Präcipitin, es erscheint zwischen dem 8. und 13. Tage, durchschnittlich am 10. Tage. Bei Reinjektion erschien es zwischen dem 3. und 10. Tage, durchschnittlich am 5. Tage.

Ich verweise ferner auf die zahlreichen Arbeiten F. Hamburgers und seiner Schüler, die sich mit dem Verschwinden des artfremden Eiweißes befassen; ihre Befunde von rascherem Verschwinden desselben nach Reinjektion bilden eine weitere Analogie zur beschleunigten vitalen Reaktion.

Das Verhältnis von Präcipitin und Überempfindlichkeit war somit schon vielfach diskutiert worden; erst im letzten Jahre hat diese Frage eine Aufklärung erfahren. Friedberger stellte (Mai 1909) die Theorie auf, daß alle anaphylaktischen Phänomene durch Präcipitine zu erklären seien, Friedemann (Juni 1909) kam zu ähnlichen Schlüssen durch Vergleiche der Serumanaphylaxie mit der Überempfindlichkeit auf Blut; endlich brachten auch Doerr und Ruß (Juli 1909) vollgültige Beweise, indem sie die Identität des anaphylaktischen Reaktionskörpers mit dem Präcipitin demonstrierten.

Bei quantitativen Untersuchungen erweist sich, daß die Menge des anaphylaktischen Reaktionskörpers im Kaninchenserum stets mit seiner präcipitierenden Kraft parallel geht. Am beweisendsten ist die Versuchsanordnung von Doerr und Ruß, in der sie ein hochpräcipitierendes Anti-Hammel-Kaninchenserum gegen Sera verschiedener Spezies in vitro — auf Präcipitation — und in vivo — am Meerschweinchen mit nachfolgender Injektion der verschiedenen Sera auf anaphylaktische Symptome — austitrierten. Je näher sich die biologische Verwandtschaft der verschiedenen Spezies durch die Präcipitation erwies, um so geringere Mengen der betreffenden Sera bewirkten auch den anaphylaktischen Tod. Weitere Beweise erblickten sie darin, daß das sorgfältig gewaschene Präcipitat toxisch wirkt, daß also die toxische Substanz durch Präcipitin aus dem Serum herausgeholt wird, und dann, daß Tiere, die, wie weiße Mäuse, kein Präcipitin bilden, auch keinen anaphylaktischen Reaktionskörper nachweisen lassen.

## Das Apotoxin oder Anaphylatoxin.

Daß ein giftiger Körper bei dem Zusammenkommen von Allergen mit seinem Antikörper gebildet wird, war von vornherein wahrscheinlich. Aber erst in der letzten Zeit ist es gelungen, nachzuweisen, daß auch schon in vitro eine giftige Substanz entsteht, wenn man unter bestimmten Bedingungen das Allergen mit dem Serum des empfindlichen Tieres mischt.

Weichardts Versuche aus dem Jahre 1901 sind kaum in dieser Richtung zu verwerten. Die Kaninchen, die er mit Syncytialzelleneiweiß und dessen Antikörpern zusammen injizierte, gingen erst nach einigen Tagen ein.

Richet fand, daß das Krepitin in der Mischung mit dem Serum vorbehandelter Tiere bei neuen Tieren akut toxisch wirkt. Er nannte die wirksame giftige Substanz Apotoxin.

Doerr und Ruß wiesen als erste nach, daß gelöste Präcipitate toxische Wirkungen an einem neuen Tiere entfalten, und Friedberger ergänzte ihre Befunde dahin, daß zur Bildung des Giftes im Reagensglase die Gegenwart von Komplement erforderlich ist. Er nannte das Gift Anaphylatoxin.

## Pathologische Befunde.

Gay und Southard beschreiben ein typisches makro- und mikroskopisches Bild bei den Tieren, die an akuten Symptomen eingingen.

Sie fanden hauptsächlich Hämorrhagien, die regelmäßig in der Schleimhaut des Magens (32mal unter 41 Fällen), seltener in anderen Organen zu sehen sind. Miller (bei Rosenau und Anderson) fand diese Hämorrhagien nur in 25 Proz. der Fälle und leugnet die fettige Degeneration der Endothelien, auf die Gay und Southard großes Gewicht legen.

Nach Rosenau und Anderson ist die Dilatation der kleinen Venen und Capillaren, die sich regelmäßiger findet als die Hämorrhagie, nicht als pathognostisch aufzufassen, sondern kommt auch bei anderen schnellen Vergiftungen, Chokwirkungen usw. vor.

## Verhalten der Leukocyten.

Wir haben hier abzusehen von den in der ersten Stunde nach der Erstinjektion auftretenden akuten Schwankungen (Hamburger und v. Reuß), sondern es kommen jene Bewegungen in Betracht, die mit den normalzeitigen Krankheitserscheinungen synchron sind, durch v. Pirquet und Schick[190]) angegeben und durch Bienenfeld näher studiert wurden.

Bienenfeld kommt zu folgenden Zusammenfassungen: Nach einem Leukocytenanstieg in der Inkubationszeit setzt meist am 7.—9. Tage eine Leukopenie ein, erreicht zwischen 10. und 19. Tage ein Minimum (bis 2500) und verschwindet dann allmählich. „Die Leukopenie ist charakterisiert durch die plötzlich eintretende und längere Zeit anhaltende Zahlenverminderung der neutrophil granulierten polymorphkernigen Leukocyten. Das reichliche Vorkommen von Übergangsformen und großen mononucleären gegen Ende der Leukopenie läßt mit Wahrscheinlichkeit einen Rückschluß auf einen Zerfall der Leukocyten während der Serumkrankheit mit nachfolgender Regeneration zu."

Auch bei Erstinjektien von Kaninchen fand Lazar eine ähnliche Leukopenie nach mehrtägiger Inkubationszeit; Untersuchungen nach Reinjektion sind kürzlich von Knox, Moß und Brown vorgenommen worden. Sie konnten eine gesetzmäßige Veränderung in der Leukocytenzahl und in der Zahl der einzelnen Formen der Leukocyten nicht nachweisen.

## Verhalten des Alexins (Komplements).

Francioni machte die Angabe, daß er in einem Falle von Serumkrankheit Komplementschwund gefunden habe, was an die Befunde Ehrlichs erinnert. Eine genauere Prüfung des Alexingehaltes hat Sleeswijk vorgenommen, und zwar nach dem anaphylaktischen Chok. Er fand eine sehr intensive, aber sehr rasch vorübergehende Verminderung des Alexins: nach $^1/_2$ Stunde ist die Alexinmenge minimal, nach 2 Stunden aber schon wieder normal.

Doerr und Ruß fanden ebenfalls Schwund des Komplements und sehen ihn als notwendigen Faktor beim Zustandekommen des anaphylaktischen Choks an.

## Andere Phänomene.

Sleeswijk wies weiterhin eine Schädigung der roten Blutkörperchen im anaphylaktischen Chok nach, Kraus und Biedl ein intensives Sinken des Blutdruckes und Abnahme der Gerinnungsfähigkeit des Blutes.

Sie injizierten Hunden 3—5 ccm Pferde- oder Rinderserum, nach 21 Tagen nochmals 10—30 ccm intravenös. Ungefähr 30 Sekunden nach der Reininjektion tritt ein Exaltationszustand ein mit Abwehrbewegungen, Erbrechen, Harn- und Stuhlentleerung (1. Stadium). Kurz darauf werden die Tiere ruhig; auf die Beine gestellt, fallen sie um und bleiben mit gestreckten Beinen liegen. In diesem Zustande der allgemeinen Depression und Muskelschwäche (2. Stadium) bleiben die Hunde mehrere Stunden; sie gehen dann zugrunde, oder erholen sich allmählich, um am nächsten Tage wieder ganz munter zu sein.

Gleichzeitig mit dem Aufregungszustande senkt sich der Blutdruck (von 150—120 auf 80—40 und darunter) und hebt sich erst mit der allgemeinen Besserung. Diese Blutdrucksenkung, die das Zentrum der Erscheinungen und für das anaphylaktische Phänomen am Hunde charakteristisch ist, ist nicht durch Herzschwäche, sondern durch eine hochgradige periphere Vasodilatation zu erklären.

Diese Dilatation ist durch Adrenalin nicht zu bekämpfen, wohl aber durch Chlorbaryum, das sowohl präventiv als kurativ wirksam sei.

Ein weiteres Phänomen, das während der Vergiftungsphase eintritt, ist eine starke Herabsetzung oder völlige Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes, sowie ein fast völliges Verschwinden der polynucleären Leukocyten und das Auftreten von Lymphocyten und Blutplättchen.

Die Blutdrucksenkung und die Gerinnungsunfähigkeit des Blutes, sowie auch die klinischen Symptome bieten nach Kraus und Biedl eine vollkommene Analogie zur Vergiftung mit Wittepepton.

Für ihre Schlußfolgerung, daß der toxische Körper, der die anaphylaktischen Symptome bewirkt, mit dem im Wittepepton wirksamen Vasodilatin (Popielski) identisch ist, haben die Autoren noch einen weiteren Beweis. Pepton versetzt den allergischen Hund in das Stadium der Anergie, und umgekehrt, wenn auch weniger deutlich, wird er durch kurz vorherige Seruminjektion für Pepton unempfindlich.

De Waele[248]) hat schon 1907 die Analogie der anaphylaktischen Erscheinungen mit der Peptonvergiftung erkannt und speziell die Ähnlichkeit der Antianaphylaxie mit der „Peptonimmunität" betont. Er trachtete den toxischen Körper durch Verdauung aus dem Pferdeserum darzustellen: frisches Pferdeserum, mit Salzsäure und Wittepepsin durch 6 Stunden bei 37° verdaut, dann gekocht und neutralisiert, bewirkt unmittelbar toxische Symptome.

Aber die Ergebnisse von De Waele, Kraus und Biedl sind nicht unwidersprochen geblieben.

Achard und Aynaud fanden ähnliche Depression des Blutdruckes schon bei erster Injektion größerer Menge von Pferdeserum beim Hunde. Sie achteten speziell auf ein fast vollständiges Verschwinden der Blutplättchen und bringen dies mit der Agglutination der Blutplättchen in Zusammenhang, die man in vitro bei Einwirkung von Pferdeserum auf Hundeblut beobachtete.

Werbitzky fand beim Meerschweinchen keine Wirkung des Wittepeptons nach Art des anaphylaktischen Phänomens und auch keine anergisierende Wirkung. Ebensowenig hatte hier Baryum auf die Anaphylaxie Einfluß.

H. Pfeiffer beschreibt als anaphylaktisches Symptom ferner ein Sinken der Temperatur, das auch bei Vaughan erwähnt wird. Dieses Phänomen kommt wahrscheinlich nur unter bestimmten Versuchsbedingungen zur Beobachtung.

---

## Krankheitserscheinungen nach Einverleibung anderer Eiweißkörper.

Prinzipiell verwandt mit dem Blutserum ist das Gift der Actinien, mit denen Richet die ersten systematischen Untersuchungen über Anaphylaxie (1902) anstellte.

Das Gift ist für Hunde in der Menge von 0,2 bis 0,5 g pro Kilogramm unbedingt, bis zu 0,08 herab unsicher tödlich. Der Tod erfolgte meistens nach 4—9 Tagen, nur einmal schon nach 10 Stunden.

Bei der Reinjektion starben die Tiere schon bei 0,15 g pro Kilogramm innerhalb kürzester Zeit, durchschnittlich $2^3/_4$ Stunden nach der Injektion.

Ein Hund erhält das erstemal 0,1 g pro Kilogramm, er wird dadurch kaum krank. Reinjektion nach 12 Tagen mit derselben Dosis: einige Sekunden nach der Injektion in die Vena saphena wird die Atmung keuchend, der Hund kann sich kaum noch schleppen, legt sich auf die Seite, zeigt Abführen und blutiges Erbrechen, stirbt nach 25 Minuten.

Richet extrahierte aus dem Actiniengift zwei Körper, das krystallinische Thalassin, das wenig toxisch wirkt, aber schon in minimalen Dosen Pruritus hervorruft, und das Albumin Congestin, von dem 0,008 unter der charakteristischen Dyspnoe den Tod verursacht. Er nimmt an, daß die erstere Komponente prophylaktisch, schützend, die zweite anaphylaktisch, disponierend wirke. In seinen späteren Arbeiten betonte

Richet diese Trennung nicht mehr so scharf, sondern faßte die Anaphylaxie als Vorstadium der Immunität auf. Nach seiner Theorie bildet sich nach der ersten Injektion ein Toxalbumin, das „Toxogenin", das weder ein Toxin noch ein Antitoxin ist; es kreist entweder im Blute oder ist an das Nervensystem gebunden. Dieses Toxogenin ist nach 5—6 Tagen noch nicht vorhanden, wohl aber nach 10 Tagen, und verschwindet nach 40 Tagen; danach werden die Tiere dadurch resistent, daß der Organismus langsam auch Antitoxine produziert hat.

Zu den ersten Mitteilungen auf diesem Gebiete gehören die Versuche von Weichardt mit Syncytialzelleneiweiß (1901) und von Wolff-Eisner mit verschiedenen Eiweißsubstanzen (1904). Bei subcutaner oder peritonealer Injektion von Kaninchen mit 3—5 ccm Milz-Lymphdrüsen und Knochenmarkzerreibungen vom jungen Kalbe wurde die erste Injektion stets anstandslos vertragen, die zweite meist, bei der dritten bis fünften gingen die Tiere ausnahmslos zugrunde.

Blutkörperchen. Die therapeutischen Bluttransfusionen des 17. und 18. Jahrhunderts sind von krankhaften Erscheinungen (Urticaria) gefolgt gewesen, die wohl unter die Gruppe „normalzeitige Serumkrankheit des Menschen" einzurücken sind.

Bei wiederholter Injektion von Blut gingen die Tiere häufig ein, was 1895 von Flexner konstatiert wurde.

Wolff-Eisner verfolgte 1904 mittels der Pfeiffer-Issaeffschen Capillarmethode die Lyse von Taubenblutkörperchen im Meerschweinchenperitoneum:

Nach der ersten Injektion bleiben die Erythrocyten durch 3—4 Stunden völlig unverändert, nach 12—15 Stunden wird ein polynucleäres Exsudat beobachtet, es finden sich einzelne Makrophagen und eine geringe Phagocytose. Dieselbe nimmt allmählich zu, nach 64 Stunden sind alle Makrophagen mit Taubenbluterythrocyten dick vollgestopft. Eine extracelluläre Auflösung ist nur ganz vereinzelt zu beobachten.

Wird die Injektion nach 5 Tagen wiederholt, so ist schon nach $1^1/_2$ Stunde die Phagocytose lebhaft im Gange Daneben besteht auch eine extracelluläre Auflösung der Blutkörperchen. Nach weiteren 10 Tagen, nach der dritten Injektion in das Peritoneum desselben Meerschweinchens, beginnt schon nach $^1/_4$ Stunde die extracelluläre Hämolyse, die innerhalb $2^2/_4$ Stunden völlig beendet ist, bevor Phagocyten in nennenswerter Zahl auf dem Schauplatze des Auflösungsvorganges erschienen sind.

Friedemann ist auf den Gedanken gekommen, die Wirkung der Injektion gewaschener Blutkörperchen nach Analogie der Erfahrungen beim Serum einer Prüfung zu unterziehen.

Er verwendete als Einzeldosis 3 ccm gewaschene und mit Kochsalzlösung aufs ursprüngliche Volumen gebrachte Rinderblutkörperchen; als Versuchstiere benutzte er Kaninchen.

Er fand, daß die Chokwirkungen dann eintreten, wenn die zweite Injektion zu jener Zeit gemacht wird, wo im Serum der Kaninchen Hämolysine nachzuweisen sind; Antianaphylaxie konnte er nicht nachweisen, aber passive Allergie schön demonstrieren. Sie zeigt sich am besten bei gleichzeitiger Injektion von Blutkörperchen und Antiserum in bestimmten quantitativen Verhältnissen, und um so deutlicher, je

stärker das Antiserum in vitro hämolytisch wirkt. Der Antikörper ist thermostabil und wahrscheinlich mit dem Hämolysin selbst identisch.

Ich habe schon früher erwähnt, daß Rosenau und Anderson zahlreiche Eiweißkörper auf ihre allergisierende Fähigkeit untersuchten und fanden, daß Hämoglobin, Eiereiweiß, Erbsenextrakt analog wirken wie Serum, während Pepton schwach, Leucin und Tyrosin gar nicht wirksam sind.

Auch die Injektion von Milch wurde durch Arthus und Rosenau und Anderson studiert.

Jüngst hat Besredtka alle anaphylaktischen Phänomene nach Milchinjektion untersucht. Er verwendet bloß gekochte Milch, 1,0 ccm intraperitoneal als allergisierende Dosis, 0,25 intracerebral als Probedosis.

Er konnte durch Kochen keinen Unterschied zwischen der allergisierenden und der toxischen Substanz herausbringen, jedoch erzählt er höchst merkwürdige Befunde über die anergisierende Substanz. Mit einer auf 135° erhitzten Milch sei es nämlich nicht möglich, zu allergisieren, noch anaphylaktischen Chok auszulösen, wohl aber Anergie hervorzurufen. Und zwar gelinge dies auch per rectum und sogar bei Einführung von 10 ccm per os. Die anergisierende Substanz sei von den beiden anderen verschieden, und zwar sei sie in der Molke vorhanden.

### Bakterieneiweiß.

Hierher sind die Experimente von Arloing und Courmont und ihrer Schüler zu zählen, die schon in den Jahren 1887—1889 die deletäre Wirkung der mehrmaligen Injektion von Tuberkelbacillen, Staphylo-, Streptokokken, Diphtheriebacillen (Rist) bearbeiteten. Auch Bakterieneiweiß wirkt in exquisitem Maße als Allergen.

Rosenau und Anderson untersuchten die Wirkungen der Extrakte von Bacterium coli, Hefe, Anthrax-, Typhus- und Tuberkelbacillen. Die Empfindlichkeit erscheint nach 10—14 Tagen.

Vaughan und seine Schüler[244]) arbeiteten in dieser Richtung, wenn auch unter anderen Vorstellungen. Sie erreichten durch Extraktion aus Bakterien- und anderem Eiweiß Substanzen, die unmittelbar giftig wirkten, und solche, die nur anaphylaktisierend wirksam waren.

Kraus und Doerr versuchten, die anaphylaktische Reaktion zur genaueren Bakteriendifferenzierung heranzuziehen.

Die Erfahrungen über das „paradoxe Phänomen" bei Injektion von Diphtherie- nnd Tetanusgift habe ich schon in der Einleitung besprochen. Eine befriedigende Erklärung dieser Wirkungen ist noch nicht erfolgt. In Analogie zu allen Befunden von Richet beim Aktiniengift und von Doerr und Ruß beim Aalserum ist zu erwarten, daß die Krankheitserscheinungen der überempfindlichen Tiere nicht durch das Diphtherie- oder Tetanustoxin, sondern durch eine sekundär toxische Substanz ausgelöst werden.

De Waele[247]) konnte auch durch Einnähen von mit Bakteriensubstanzen verschiedener Art gefüllte Kollodiumsäckchen Überempfindlichkeit erzeugen; andererseits wirkt nach Moussu[150]) die Einführung eines mit Tuberkulin gefüllten Säckchens beim Tuberkulösen fiebererzeugend.

Wie mit Bakterien läßt sich auch durch Hefe Überempfindlichkeit hervorrufen. Nach den Untersuchungen von Axamit sind Kaninchen schon nach 6 Tagen allergisch. Der allergische Zustand soll nach einer Woche schon an Intensität abnehmen, nach 3—4 Wochen verschwunden sein. Alle diese Zeitangaben sind merkwürdig kurz im Vergleich zu dem, was wir von allen übrigen Prozessen wissen.

## Urticaria.

Verlassen wir nunmehr die Experimente an Versuchstieren und gehen wir zur menschlichen Pathologie zurück. Wir haben hier ein Krankheitsbild, das klinisch der Serumkrankheit ungemein ähnlich ist, nämlich die Urticaria nach dem Genusse bestimmter Nahrungsmittel oder nach der Berührung mit gewissen anderen Substanzen, gegen die eine sog. „Idiosynkrasie" beim betreffenden Individuum besteht.

Wolff-Eisner war der erste, der diese Zustände als Eiweißüberempfindlichkeit angesprochen und in Analogie zu den Tierexperimenten gebracht hat.[266])

Wir finden hier eine enorme Empfindlichkeit einzelner Individuen auf minimale Mengen einer für den normalen Menschen ungiftigen Substanz. Die Schwierigkeit in der Analogisierung lag bisher darin, daß es nicht zu konstatieren war, ob diese Empfindlichkeit eine angeborene oder eine erworbene sei. Um eine analoge Auffassung mit der Serumkrankheit zu begründen, war zu fordern, daß die erste Einverleibung keine sofortigen Symptome hervorrufe, sondern daß Symptome und Allergie gegenüber einer weiteren Einverleibung erst nach einer der Antikörperbildung entsprechenden Inkubationszeit eintreten.

Dieser Forderung ist bisher erst bei einer Form der Idiosynkrasien, der Satinholzdermatitis, entsprochen worden.

Wechselmann[253]) gibt die Geschichte eines Tischlers, der 8 Tage, nachdem er mit Satinholz zu arbeiten anfing, bei der Fortsetzung dieser Arbeit Jucken in den Vorderarmen verspürte; 14 Tage nach Arbeitsbeginn trat plötzlich unter sehr heftigen Schmerzen eine erysipelartige Rötung und Schwellung der Vorderarme, des Gesichtes und Nackens mit stellenweisem nässenden Ekzem ein. Auch 2 weitere Arbeiter erkrankten 10—14 Tage nach der ersten Berührung mit Satinholz.

Da das Arbeiten hier täglich fortgesetzt wurde, ist nicht ganz klar, ob die Erscheinungen als normalzeitige Krankheit auf das ersteingeführte Eiweiß oder als sofortige allergische Reaktion auf die weiteren Einverleibungen zurückzuführen sind. Wahrscheinlich ist das letztere, da von nun an die minimalsten Mengen von Satinholz sofortige Reaktionen hervorriefen. 2 Stunden nach der Berührung der Wange mit Satinholzstaub entstand Rötung, nach 4 Stunden eine nässende Dermatitis.

Auch die Überempfindlichkeit gegen Primeln tritt erst nach einer 10—17tägigen Inkubationszeit auf (Kirk, Piza und Nestler, zit. bei Wechselmann).

Bei der Idiosynkrasie gegen Eiereiweiß ist eine Inkubationszeit nach der ersten Einverleibung noch nicht nachgewiesen, jedoch sind hier genaue Beschreibungen der sofortigen Reaktion gegeben. Landmann[124]) gab einem Manne, der an hochgradiger Idiosynkrasie gegen Hühnereiweiß litt, eine erbsengroße Menge davon auf die Zungen-

spitze. Nach 1/4 Minute schon fühlte der Mann Brennen, dann entstand eine himbeerartige Schwellung der Zunge, hierauf intensives Ödem von Gaumen- und Rachenschleimhaut. Die entzündlichen Erscheinungen dehnten sich auf die weitere Nachbarschaft aus: Speichelfluß, Tränen der Augen, Jucken und Brennen der eustachischen Tuben; hierauf Würgen und Erbrechen. 1/4 Stunde nach der ersten Berührung der Zungenschleimhaut zeigte sich der erste Durchfall; 12 Stühle erfolgten innerhalb einiger Stunden. Große Schwäche, aber allmähliche Erholung. Nach 8 Stunden war der Anfall vollkommen vorüber. Landmann versuchte auch die Applikation auf der äußeren Haut: nach 10 Minuten kam es zu urticariaähnlichen Erscheinungen.

Bei dem Patienten, einem 35jährigen Manne, war schon mit einem Jahre die üble Wirkung von Suppe mit Ei bemerkt worden; im 9. Jahre wurde die krankhafte Beeinflussung der äußeren Haut durch Eiereiweiß erkannt.

Wir hören hier von Reaktionen der Haut und Schleimhäute, die auf unendlich kleinere Dosen eintreten, als wir sie bei der Serumkrankheit der Tiere als toxisch kennen gelernt haben. Wir werden ähnliche Verhältnisse beim Heufieber und auch bei der Tuberkulose wiederfinden.

Bei der „Buchweizenvergiftung“ (Fagopyrismus) hat H. L. Smith[231]) eine typische Cutanreaktion mit Buchweizenmehl erzeugen können.

Der 57jährige Patient bekam zum erstenmal mit 9 Jahren einen Anfall von schwerer Urticaria und Unwohlsein nach dem Genuß eines Buchweizenkuchens, und ist seitdem empfindlich geblieben. Er konnte mehrmals Verfälschungen von Pfeffer usw. mit Buchweizenmehl an seiner Reaktion erkennen. Der Patient wurde, auf Anregung W. J. Thayers, mit Buchweizenmehl geimpft. Zur Kontrolle wurde eine zweite Stelle mit Weizenmehl geimpft und 3 Ärzte mit beiden Mehlen. Innerhalb 1/4 Stunde nach der Impfung trat Beklemmung und Übelkeit ein. Häufiger Husten, schneller und intermittierender Puls. Suffusion der Conjunctiva. Erythem hauptsächlich am Oberkörper mit leichter Schwellung des Gesichtes und der Hände. Intensiver Pruritus. Nur die Impfstelle mit Buchweizen wies eine lokale Reaktion auf: eine ungefähr 20 mm durchmessende Quaddel.

Eine genaue Erforschung der Urticaria wird dahin zu gehen haben, die Inkubationszeit der ersten Erkrankung und ferner die verschiedenen allergischen Phänomene nachzuweisen.

Ein wichtiger Fortschritt in dieser Richtung ist von Bruck[45]) gemacht worden: Es ist ihm im letzten Jahre gelungen, bei einem Menschen, der eine „Idiosynkrasie“ gegen Schweinefleisch hatte und jedesmal nach dem Genusse dieses Fleisches mit Urticaria reagierte, im Ablaufe eines solchen Anfalles anaphylaktische Antikörper gegen Schweineserum nachzuweisen.

Bruck machte eine Venenpunktion, ließ das Serum absetzen, und injizierte je 10 ccm subcutan an Meerschweinchen; nach 24 Stunden weiterhin 5 ccm inaktiviertes Schweineserum. Die Tiere zeigten typischen anaphylaktischen Chok, während die Kontrollen symptomlos blieben.

Insektengift. Schon lange sind den Bienenzüchtern Erscheinungen von Immunität einerseits, von Überempfindlichkeit andererseits nach dem Stiche von Bienen und Wespen bekannt. Auch in bezug auf Flöhe und Stechmücken sind ähnliche Vorgänge mit Sicherheit anzunehmen. Genauere Untersuchungen, welche insbesondere den zeitlichen Eintritt der Entzündungserscheinung nach der ersten Giftdarreichung zu berücksichtigen hatten, sind noch nicht unternommen worden.

Ascarisvergiftung.

Unter diesem Namen hat kürzlich R. Goldschmidt[86]) ein Krankheitsbild aufgestellt, das bei Zoologen nach der Präparation von Spulwürmern vorkommt und auffallend an das Heufieber erinnert. Es zeigen sich Schwellungen der Finger und der Conjunctiva, wenn sie mit Körper oder Saft des Tieres in Berührung kommen. Weiterhin tritt Niesen auf, das einen chronischen Rachen- und Nasenkatarrh einleitet, endlich heftiger Husten und asthmatische Anfälle.

Während einzelne Individuen schon bei der ersten Präparation Symptome zeigen, ist bei den meisten einmaliges Arbeiten mit den Tieren ohne Wirkung; erst bei längerem Arbeiten kommt es zu Erscheinungen. Wir haben es also wahrscheinlich mit einer Inkubationszeit der Empfindlichkeit zu tun, die Goldschmidt nicht genau angibt. Manche Menschen werden überhaupt nicht empfindlich.

Zwischen den einzelnen Ascaridengattungen scheinen Spezifitätsdifferenzen zu bestehen, da der englische Zoologe Bastian nur durch die Pferdeascariden, nicht durch den Spulwurm des Menschen Anfälle bekam. Er litt besonders unter asthmatischen Attacken, die regelmäßig zwischen 5 und 6 Uhr morgens auftraten. Goldschmidt hatte seine Störungen zwischen 4 und 5 Uhr früh.

Ob auch durch Ascariden im Darme Allergie entsteht, wird zu erforschen sein; vielleicht sind dann jene Fälle, wo bei erstmaliger Präparation von Ascariden Erscheinungen auftraten, durch Vorbehandlung vom Darme aus zu erklären.

Eklampsie. Anderson und Rosenau[6]) stellten die Theorie auf, daß die puerperale Eklampsie eine Überempfindlichkeitserkrankung sei, bewirkt durch eine Allergie der Mutter auf ihre eigene Placentarsubstanz. Ihre Tierversuche beweisen aber nur so viel, daß autolysierte Placenta bei der eigenen Spezies eine leichte Empfindlichkeit hervorruft. Ähnliche Befunde hatte W. Weichardt schon im Jahre 1901, als er Kaninchen mit zerriebener Syncytialzellenaufschwemmung injizierte, um die Eklampsie durch zytolytische Antikörper zu erklären.

---

## Heufieber.[265])

Beim Heufieberkranken stellen sich jährlich um die Zeit der Grasblüte, meist im Frühsommer, unangenehme Erscheinungen von Rötung, Schwellung der Augen, Tränenträufeln, Fremdkörpergefühl ein. Nach 8 bis 10 Tagen gesellt sich eine Reizung der Nase hinzu (Nieskrämpfe), später ein Reizzustand des Rachens und der Luftröhre (asthmatische Beschwerden). Diese Lokalsymptome sind von allgemeiner Mattigkeit, nur ausnahmsweise von Temperatursteigerung begleitet.

Der Punkt, der uns hier hauptsächlich interessiert, ist die Möglichkeit, die Erkrankung jederzeit, auch im Winter, wo sie niemals spontan auftritt, durch Einverleibung von kleinen Mengen Gramineenpollen hervorzurufen, auf die der normale Mensch keine Reaktion zeigt.

Diese Ätiologie wurde von Elliotson 1831 zuerst angegeben, von Blackley 1856—1877 begründet, von Dunbar (seit 1901) sichergestellt. Weichardt und Wolff-Eisner gebührt das Verdienst, die Pollenreaktion als Überempfindlichkeit aufgefaßt zu haben.

Gewöhnlich wird die Pollenprobe auf der Conjunctiva ausgeführt: 0,01 Gramineenpollen werden in 5 cm physiologischer Kochsalzlösung verrieben und davon 2 Tropfen in die Conjunctiva geträpfelt. Während nun der Normale nur höchstens etwas Juckreiz verspürt, treten bei dem zum Heufieber Disponierten typische Erscheinungen auf: Schon nach wenigen Sekunden wird Jucken und Stechen besonders in der Plica semilunaris empfunden. Nach $^1/_2$ bis 4 Minuten beginnen die objektiven Erscheinungen, welche sich je nach dem Grade der Pollenempfindlichkeit und der Konzentration der angewandten Giftlösung auf die Conjunctiva beschränken oder auch auf Nase und Bronchien übergehen. Die Conjunctiva wird stark injiziert, succulent, chemotisch, die Nase schwillt, an, wird zuerst auf der Seite unwegsam, an der die Einträuflung vorgenommen wurde, dann auch auf der Gegenseite; es erfolgen Nieskrämpfe, endlich asthmatische Beschwerden (Wolff-Eisner).

In bezug auf die Analogie zur Serumkrankheit und zum Tuberkulin ist es wichtig, daß auch bei anderweitiger Applikation der Pollenlösung entzündliche Erscheinungen erreicht werden. So nach subcutaner Injektion (Dunbar):

„Eine Minute nach der Injektion: Schwindelgefühl, nach 15 Minuten heftiges Niesen, nach 17 Minuten keuchhustenartiger, lange andauernder Husten, gleichzeitig Ausfluß aus der Nase und Anschwellen der Nasenhöhlen. Conjunctiva injiziert, chemotisch, cyanotische Anschwellung des Gesichtes; Schleimhaut des Kehlkopfes ebenfalls angeschwollen und gerötet. Inspiratorischer Stridor. 15 Minuten nach der Impfung lebhaftes Jucken, flache Urticaria mit Quaddelbildung. Die Erscheinungen hielten, wenn auch nicht in gleicher Stärke, 24 Stunden an.“ Beim Nichtempfindlichen bewirkt die (einmalige) Injektion keine Erscheinungen.

Die conjunctivale Reaktion tritt nach Wolff-Eisner bei mittlerer Empfindlichkeit auf eine 1proz. Pollenlösung ein; bei hoher Empfindlichkeit kann aber ein Vierzigtausendstel Milligramm noch Erscheinungen hervorrufen (Lübbert).

---

## Vaccine.[176])

Von den Infektionskrankheiten ist keine zu exakten klinisch-experimentellen Studien so geeignet, wie die Kuhpocken.

Die Erstvaccination verläuft bei gesunden Kindern in außerordentlich gleichmäßiger Weise. Kurze Zeit nach der Impfung erscheint die traumatische Reaktion, die nach 1—2 Tagen abgeklungen ist und einen kleinen braunen, von normaler Haut umgebenen Schorf hinterläßt. Erst am 3.—4. Tage erscheint eine kleine rote Erhebung, die den Beginn der spezifischen Reaktion darstellt. Am 4.—6. Tage tritt eine Differenzierung ein: der mittlere Teil der Papel erhebt sich schärfer zur Papille, der äußere Teil wird zu einem roten Saume. Während nun die Papille gleichmäßig weiterwächst, täglich ungefähr 1 mm im Durchmesser zunimmt und dabei bläschenartig wird, bleibt der rote Saum anfangs gleich breit und wird nur von der sich ausbreitenden Papille vorgeschoben.

Am 8.—11. Tage dehnt sich der Saum rasch zur Area aus, einem großen roten, leicht erhabenen Entzündungshofe; dic Papille hört zu

wachsen auf und wird gelb; der Entzündungshof erreicht seine größte Ausdehnung am 11.—15. Tage, verschwindet dann allmählich, während die Papille eintrocknet, verschorft und später vernarbt (Abb. 16 auf S. 76).

Außer diesen Lokalerscheinungen finden sich, aber nicht so konstant, Allgemeinerscheinungen, hauptsächlich in Form von Fieber und Leukopenie zur Zeit der Entwicklung der Area (Abb. 3).

Die Revaccination ergibt nun charakteristische Veränderungen der Reaktionsfähigkeit. Am schönsten tritt die Allergie zutage, wenn man einen Erstimpfling jeden Tag neuerlich nachimpft (Abb. 4—6).

Das Papillenwachstum der Nachimpfungsstellen ist nicht wesentlich beeinflußt: die Papillen erscheinen wohl entsprechend ihrem Insertionstage verspätet; wenn man ihr Wachstum aber so aufzeichnet, als wenn sie am Tage der Erstimpfung inseriert wären, so ergibt sich keine prinzipielle Verschiedenheit (Abb. 4 und 4a).

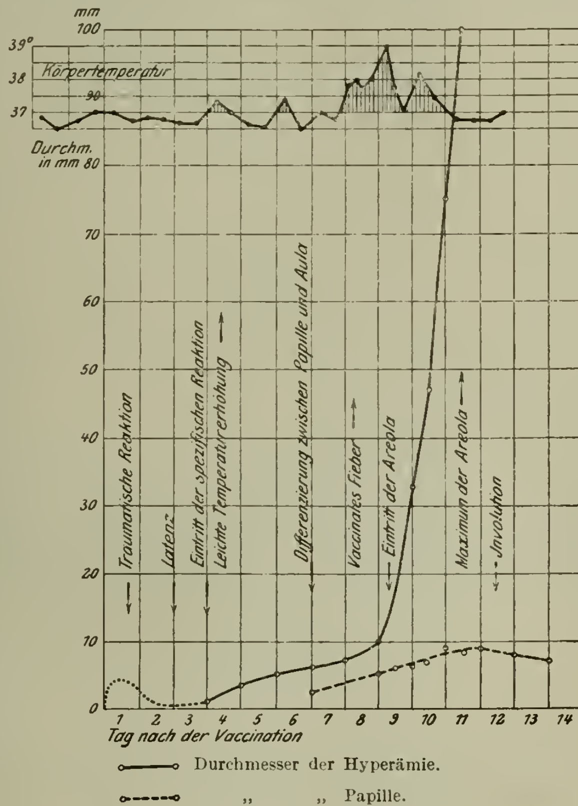


Abb. 3. Verlauf der Erstvaccination.

Ganz anders verhält sich das Wachstum der Area: das Markanteste daran ist, daß an allen Impfstellen der entzündliche Hof gleichzeitig erscheint; zur selben Zeit, wo sich die Erstimpfungsstelle mit der Area umgibt, erfolgt dieses Phänomen an allen bis dahin gesetzten Insertionen (Abb. 5).

Bezieht man das Areawachstum aller Impfstellen auf denselben Impftag als Ausgangspunkt, so ergibt sich eine zunehmende Beschleunigung des Impfeffektes: die Erstimpfung erreicht ihr entzündliches Maximum nach 11 Tagen, die Nachimpfungen nach 10, 8, 4 Tagen (Abb. 6).

Alle weiteren Nachimpfungen nach dem Eintritt der ersten Area bringen es nicht bis zur Differenzierung, sondern bleiben Papeln; sie erreichen ihr Maximum nach 24 Stunden. Diese sofortige Reaktionsfähigkeit (vaccinale Frühreaktion) läßt sich nunmehr auch nach dem Aufhören des vaccinalen Erstprozesses immer wieder erzielen. Es

tritt keine vollständige Unempfindlichkeit ein; nur ausnahmsweise läßt sich keine Reaktion nachweisen. Wahrscheinlich ist die Frühreaktion hier nicht prinzipiell fehlend, sondern nur so klein, daß sie unter der traumatischen Reaktion verschwindet.

Bei Wiederimpfung von Individuen, bei denen ein längeres Intervall seit der Erstimpfung verstrichen ist, kann entweder die typische Frühreaktion eintreten, die ihr Maximum nach 24 Stunden hat, oder sie

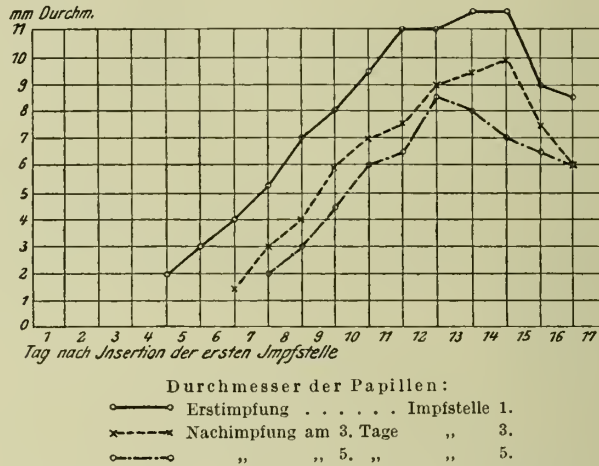



Abb. 4. Wachstum der Papillen bei Nachimpfungen.

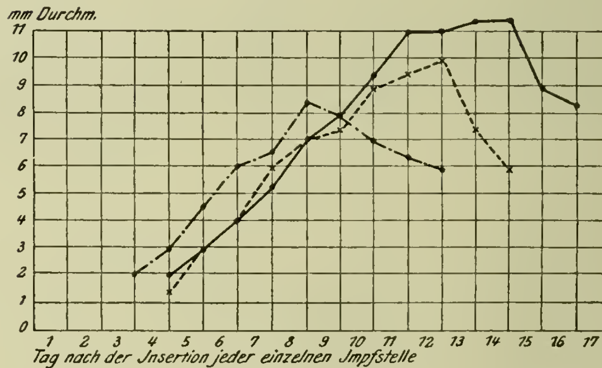



Abb. 4a. Wachstum der Papillen auf denselben Ausgangspunkt bezogen.

kann etwas verzögert sein („torpide Frühreaktion"); sie tritt dann innerhalb des 2. Tages ein und erreicht ihr Maximum am 3.—4. Tage.

Mit zunehmendem Intervalle, das ist mehrere Jahre nach der ersten Impfung treten immer häufiger stärkere Reaktionen auf, bei denen wieder die Ausbildung von Papille und Area zustande kommt; sie unterscheiden sich aber dadurch von der Erstvaccination, daß der Eintrittstag der Area verfrüht ist und daß dadurch auch das Wachstum der Papille verfrüht abgeschnitten wird (beschleunigte Reaktion).

Die Area erreicht in der Regel nicht die Größe einer Erstimpfungsarea, ausnahmsweise aber wieder viel bedeutendere Dimensionen (hyperergische beschleunigte Reaktion).

Wir können hier wieder, wie bei der Serumkrankheit, quantitative, qualitative und zeitliche Allergie unterscheiden:

Zeitlich: die sofortige und beschleunigte Reaktion gegenüber der normalzeitigen Erstreaktion.

Qualitativ: bei der Erstvaccination Differenzierung zu Papille und Area; bei der Frühreaktion nur Papelbildung.

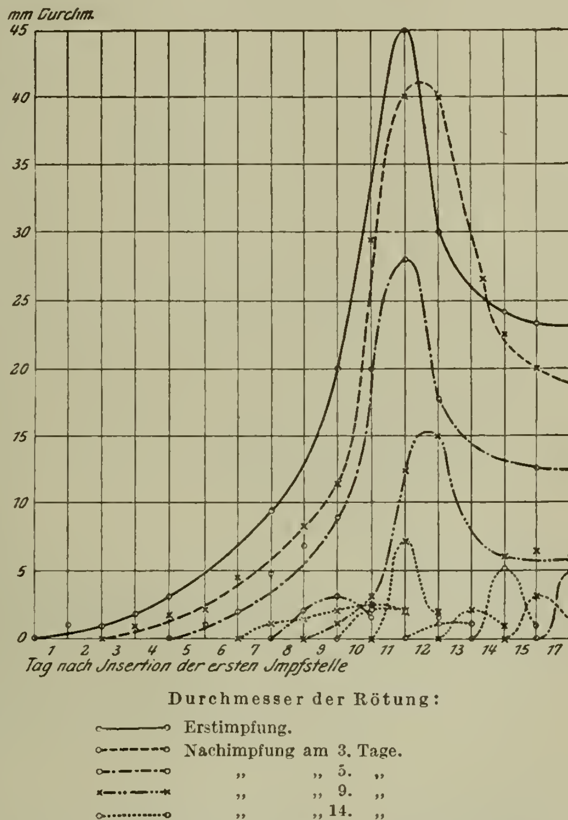


Abb. 5. Wachstum der Area bei Nachimpfungen.

Quantitativ: wenn man den ganzen Prozeß im Auge hat, ist der Erstvaccinierte viel empfindlicher als der Revaccinierte; er produziert einen großen lokalen Entzündungsherd, Fieber, Allgemeinerscheinungen. Der Revaccinierte macht mit der Frühreaktion den ganzen Prozeß in einem Tage und mit einer rein lokalen Entzündungserscheinung von wenigen Millimetern Durchmesser ab.

Betrachten wir aber den Prozeß nur am 2. Tage, so erscheint der Revaccinierte überempfindlich; bei ihm erzeugt die Vaccine in kurzer Zeit eine Entzündungserscheinung, während sie den Erstvaccinierten noch nicht reizt. Am schärfsten tritt diese Überempfindlichkeit zutage, wenn sie konsequent gesteigert wird. Ich konnte die Haut meines Unterarmes durch vielfach wiederholte Vaccinationen zu einer Überempfindlichkeit bringen, in der sie schon innerhalb 12 Stunden auf die Impfung mit einer Papelbildung von durchschnittlich 9 mm Durchmesser reagierte, eine Ausdehnung der Reaktion, die der Erstvaccinierte ungefähr am 7. Tage erreicht (hyperergische Frühreaktion).

Die Frühreaktionen sind vollkommen lokal verlaufende Vorgänge, die sich keineswegs gegenseitig so beeinflussen, wie die Erstvaccination

ihre Nachimpfungen: jede einzelne Insertion verläuft selbständig, sie ist nur abhängig von der Zeit ihrer eigenen Insertion. Sie hinterläßt aber eine Erhöhung der Allergie, und zwar hauptsächlich der lokalen: an meinem rechten Arme, der nur selten geimpft worden war, verliefen die Reaktionen deutlich verspätet gegenüber dem linken Arme.

Die Frühreaktion ist quantitativ von der Menge des inserierten Impfstoffes abhängig[174]).

Bei Anwendung frischer unverdünnter menschlicher Lymphe erreichte ich Frühreaktionen von 30 mm Durchmesser und Blasenbildung; mit sukzessiver Verdünnung des Impfstoffes werden die Frühreaktionen immer kleiner und kommen bei Verdünnung über das 500fache an die Grenze der Nachweisbarkeit.

Anders verhält sich die Erstvaccination: hier wird durch die Menge des Impfstoffes nicht die Ausdehnung, sondern die Reaktionszeit beeinflußt. Bei Anwendung von viel Impfstoff und vielfachen Insertionen tritt die Area früher ein, eine Erscheinung, die Nourney[158]) gefunden hat, und die ich durch genaue Experimente gestützt habe. Durch Verdünnung der Lymphe konnte der Eintritt der Area um 3, der Beginn der Involution um 4 Tage hinausgeschoben werden, während die Durchmesser der Lokalerscheinung nicht beeinflußt wurden.

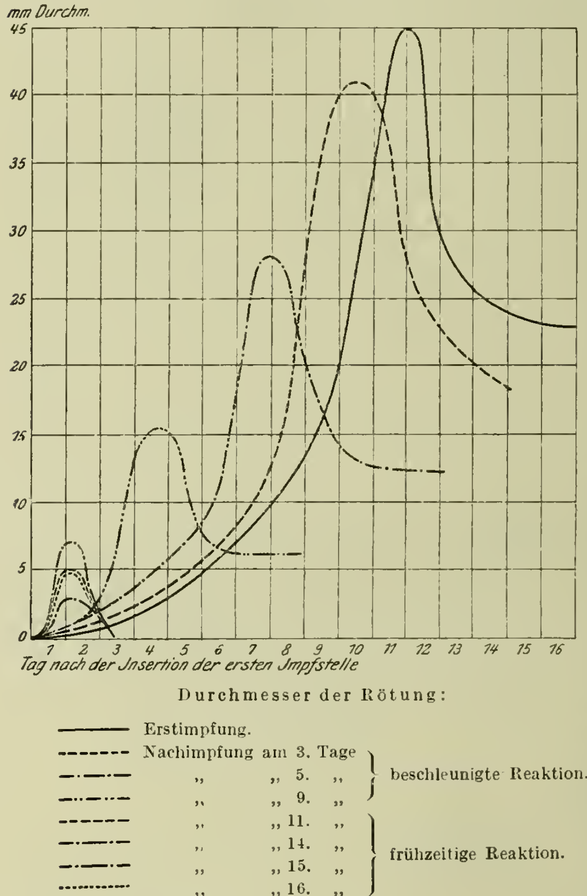


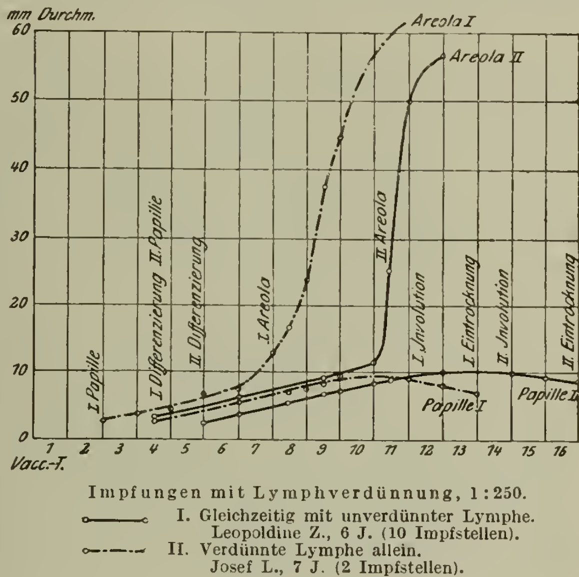

Abb. 6. Nachimpfungen. Wachstum der Area auf denselben Ausgangspunkt bezogen.

Sehr eigentümlich ist hierbei, daß Impfstellen mit verdünnter Lymphe, wenn sie am selben Individuum neben unverdünnter Lymphe angelegt werden, nicht zeitlich zurückbleiben, sondern sich durchaus mit den unverdünnten Lymphstellen gleichartig verhalten (Abb. 7). Die letzteren haben mithin einen stimulierenden Einfluß auf die ersteren.

## Subcutane Vaccineinjektionen.

Die Erscheinungen nach subcutaner Injektion von Vaccine wurden von Knoepfelmacher[112]) im Sinne meiner Befunde bei cutaner Impfung analysiert.

Nach erstmaliger Injektion von Lymphe bildet sich zwischen dem 10. und 14. Tage an der Injektionsstelle ein circumscriptes Infiltrat und ein Erythem; das letztere verschwindet in wenigen Tagen, das Infiltrat wird langsam resorbiert.




Impfungen mit Lymphverdünnung, 1:250.
I. Gleichzeitig mit unverdünnter Lymphe. Leopoldine Z., 6 J. (10 Impfstellen).
II. Verdünnte Lymphe allein. Josef L., 7 J. (2 Impfstellen).

Abb. 7.

Nach täglicher Injektion von Lymphe bei einem Erstimpfling treten alle Reaktionen gleichzeitig mit der Reaktion der ersten Injektionsstelle auf; spätere Nachimpfungen reagieren innerhalb 24 Stunden.

Diese Frühreaktion tritt bei Injektion viel schärfer in Erscheinung als bei cutaner Impfung und ist wieder von der angewandten Lymphmenge abhängig. Bei Injektion von 0,1 g entsteht eine mächtige Schwellung und Rötung, bei kleineren Dosen eine entsprechend geringere Reaktion. Spurweise läßt sie sich bei minimalen Mengen (0,01 mg) nachweisen. Die Reaktion tritt auch mit avirulenter Lymphe ein, ob sie nun durch Erhitzen auf 70° oder durch Zusatz von Blutserum Vaccinierter ihrer Virulenz beraubt ist.

Dagegen bewirkt erhitzte Lymphe keine nachweisliche lokale Erstreaktion; trotzdem erzeugt sie eine Allergie, wenn auch in viel geringerem Grade als Injektion oder Impfung mit virulenter Lymphe; spätere cutane Impfungen auf der Haut verlaufen unter dem Bilde der beschleunigten Reaktion, manchmal mit sehr starker Areaentwicklung. Nur ausnahmsweise kommt es zu „Immunität“, die sich durch Fehlschlagen von cutanen Impfungen und Frühreaktion bei subcutaner Injektion dokumentiert.

F. Hamburger und Schey[99, 100]) wiesen mittels intracutaner Injektion von abgetöteter Lymphe nach, daß die Allergie schon einige Tage nach der Erstinjektion beginnt, und dann mit der Weiterentwicklung der vaccinalen Pustel zunimmt. Ferner zeigten sie, daß während der Masern die Empfindlichkeit gegen Vaccine ebenso abnimmt, wie die Empfindlichkeit Tuberkulöser gegen Tuberkulin.

## Variola.

Die Variola ist ebensogut überimpfbar wie die Vaccine: ist ja doch die Vaccination aus der Variolation hervorgegangen. Auch die Entwicklung der lokalen Affektion an der Impfstelle ist ganz ähnlich. Einige Tage nach dem Auftreten der lokalen Area entsteht aber ein allgemeines Exanthem, bei dem wieder jede einzelne Efflorescenz den Entwicklungsgang einer Impfpustel durchmacht.

### Verlauf der ersten Infektion.

Nach den Berichten über die Inokulation der Variola (Bohn[39]) sind folgende Phasen der Infektion zu unterscheiden:

Die erste Phase, die Inkubationszeit, bis zur ersten sichtbaren Wirkung des Blatterngiftes an der Impfstelle beträgt ca. 3 Tage. Die zweite Phase begreift die Lokaleruption; unter mäßigem Jucken zeigen sich rote Knötchen an den Einstichen, die sich in den folgenden Tagen zu wirklichen „Blattern“ ausbilden. Zugleich entsteht eine schmerzhafte Schwellung der regionären Drüsen in der Achselhöhle.

Die dritte Phase beginnt am 7. oder 8. Tage nach der Inokulation: Fieber von ungleicher Intensität tritt plötzlich oder auch allmählich ein, begleitet von Frösteln und Allgemeinsymptomen, bei jungen Kindern fast regelmäßig von Konvulsionen. Diese Periode dauert 3 Tage; während derselben werden die Lokalblattern noch größer, ihr Inhalt trübt sich, eine intensive Area umgibt sie, und fast immer erscheinen kleine Nebenpocken in ihrer nächsten Umgebung. Zuweilen bricht in der zweiten Hälfte des febrilen Zeitraumes ein scharlachartiges Erythem aus (Rash), das nach 24—36 Stunden wieder schwindet.

In der vierten Phase erlischt zunächst das Fieber, die Entzündung am geimpften Arme geht zurück; damit können die Symptome beendet sein; in den meisten Fällen aber erfolgt die „Generaleruption“. Auf der ganzen Haut schießen masernartige Knötchen auf, gewöhnlich zuerst im Gesichte und dann in 2—3 Tagen auf die Extremitäten herabsteigend, oder in unregelmäßiger Aufeinanderfolge. Die Knötchen verwandeln sich allmählich in Bläschen, die dann eitrig getrübt werden. Der allgemeine Pockenausschlag beginnt gewöhnlich am 10. und 11. Tage, verspätet sich aber auch bis zum 13. Tage, wenn das Fieber der dritten Phase spät eingetreten war.

Die fünfte Phase begreift die Ausreifung und Suppuration des Ausschlages, die von der zweiten Fieberperiode begleitet ist.

Heute ist es nicht mehr erlaubt, Variolation am Menschen auszuüben; wir sind deshalb auf Versuche am Affen angewiesen. Nach Brinckerhoff und Tyzzer[44]) ist der Verlauf der auf der Bauchhaut inokulierten Variola der folgende:

Nach 24 Stunden ist die Haut an den Infektionsstellen in der Ausdehnung von ca. 2 mm dunkler und leicht geschwollen, wie an Kontrollstellen. Nach 3 Tagen ist die Erhöhung stärker, Rötung tritt auf, es beginnt die spezifische Reaktion. Nach 5 Tagen zeigt die Läsion die charakteristischen Zeichen der Pocke. Die Kruste des Einschnittes

liegt auf einem Bläschen, das von einer geschwollenen und hyperämischen Area umgeben ist. Die Impfpocke wächst bis zum 9. Tage und verkrustet dann ganz ähnlich wie die Vaccine des Menschen. Zwischen dem 7. und 10. Tage entsteht das allgemeine Exanthem.

Bei 65 mit Variola geimpften Affen entstand in 50 Fällen ein Exanthem, und zwar am

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 7. | 8. | 9. | 10. | Tage |
| in | 7 | 26 | 14 | 3 | Fällen. |

Es ist nicht so reichlich, wie der Blatternausschlag des Menschen. Manchmal entstanden wohl mehr als 100 Efflorescenzen, in anderen Fällen aber nur ganz wenige. Die Verteilung des Exanthems zeigte Vorliebe für gewisse Regionen. Das Gesicht war am konstantesten betroffen, weiterhin in der Reihenfolge Häufigkeit geordnet: Knöchelgegend, Scrotum, Analgegend und Schwanzansatz, Handflächen, Fußflächen, Innenseite der Arme und Oberschenkel. Das Exanthem berührte am wenigsten den Stamm und die äußeren behaarten Flächen der Extremitäten.

Die Ausbildung des Exanthems ist ziemlich übereinstimmend. Die Efflorescenzen entstehen als kleine, blaßrote, ca. 1 mm durchmessende Papeln. Am nächsten Tage ist die Papel breiter, mißt bis 2 mm im Durchmesser und hat eine mehr bläschenartige Struktur. In der Mehrzahl der Fälle trübt sich der flüssige Inhalt am nächsten Tage; schon nach Ablauf weiterer 24 Stunden sind die Efflorescenzen vollständig vertrocknet. Bei manchen Tieren dauert die Entwicklung länger. Auftreten und Vertrocknen des Exanthems erfolgt zuerst im Gesicht, dann an den übrigen Körperteilen.

Die Temperatur zeigt fast immer eine deutliche Erhöhung am 6. Tage, die dem Auftreten des Exanthems um 24—48 Stunden vorausgeht und meist lytisch abfällt. Die regionären Lymphdrüsen schwellen regelmäßig am 4. bis 5. Tage an, um nach dem 9. Tage wieder abzuschwellen.

Der Affe reagiert also auf Inokulation mit Variola in ganz ähnlicher Weise wie der Mensch, nur bildet sich das Exanthem nicht so schön aus. Dieses tritt um 1—3 Tage früher beim Affen ein als beim Menschen; das kann entweder an der Species liegen oder an dem Umstande, daß die Affen mit 6—12 Schnitten und hochvirulenter Lymphe inokuliert wurden, die Menschen nur an 1—2 Impfstellen mit möglichst schwacher Lymphe. Die Phase des Exanthemeintrittes ist aber in beiden Fällen dieselbe: es entsteht etwa 2 Tage nach der Areabildung um die primäre Lokalaffektion und nach dem Auftreten des Fiebers.

## Theorie des Blatternexanthems.

Wir kennen Exantheme von zweifellos nervöser Natur (Herpes zoster) und von sicherer epizootischer Ätiologie (Scabies). Bei der Variola ist es außer Zweifel, daß sie keiner dieser beiden Gruppen angehört, da die Eruption nicht durch Infektion von außen her sich so gesetzmäßig auf die ganze Haut verteilen kann und da in jeder der Pusteln der Infektionserreger reproduziert wird wie in einer Vaccinepustel.

Die Infektionserreger müssen durch das Innere des Körpers in die Haut gelangen; es frägt sich nun zunächst, auf welchen Bahnen? Wenn sie durch die Lymphgefäße verbreitet würden, müßte man eine stärkere Abhängigkeit von dem Orte der primären Affektion erkennen. Aber nach der Inokulation des Menschen am Arme oder des Affen an der Bauchhaut erscheint das Exanthem ebenso wie bei der kryptogenetischen, wahrscheinlich auf dem Respirationswege erworbenen Variola zuerst im Gesicht und geht dann von oben nach unten auf die übrige Haut. Es bleibt mithin nur der Blutweg, der arterielle Weg übrig. Wir müssen uns vorstellen, daß die Blatternerreger mit dem arteriellen Blute ankommen und sich aus irgendeiner Ursache nach Art eines embolischen Prozesses in der Haut festsetzen.

Fragen wir uns nun, zu welcher Zeit sich der Blatternerreger in der Haut ansetzt? Wir können das danach bestimmen, wann die ersten Zeichen des Exanthems auf der Haut erscheinen. Wenn wir von außen her Vaccineerreger oder Blatternerreger in die Haut des ungeimpften Menschen eingetragen haben, so vergehen 2—3 Tage bis zur Bildung des ersten sichtbaren Knötchens. Bei Nachimpfungen in einer späteren Phase, während der Vaccineentwicklung, erfolgt die Knötchenbildung rascher, frühestens nach 24 Stunden. Wir können sagen, daß eine Implantation von Blatternerregern von innen aus in die Haut frühestens nach 24 Stunden, spätestens nach 3 Tagen zum Knötchen führen muß.

Nun tritt das Exanthem in seinen ersten Zeichen etwa 2 Tage nach dem Auftreten der lokalen Area und nach dem Eintritte des Fiebers in Erscheinung; wir müssen also annehmen, daß die Implantation der Blatternerreger in die Haut ungefähr gleichzeitig mit Area und Fiebereintritt vor sich geht.

Synchron mit diesen Vorgängen ist fernerhin ein rapider Abfall der Leukocyten, der auch bei der Vaccination in rudimentärer Weise diese Phase begleitet (Sobotka).

Wie ich im Kapitel „Theorie der Allergie" ausführen werde, sind die Symptome der Area, des Fiebers und des Leukocytenabfalles durch den Eintritt von Antikörpern zu erklären. Ich habe darum den Satz aufgestellt:[161])

Die Aussaat des allgemeinen Blatternexanthems findet in der Phase des Eintrittes allgemeiner Antikörper statt.

Über den Zusammenhang der beiden Erscheinungen habe ich die Hypothese ausgesprochen, daß die eintretenden Antikörper eine agglutinierende Wirkung auf die Blatternerreger ausüben: daß diese durch Agglutination sich in den Capillaren zusammenballen und dadurch dort festgehalten werden. Eine ausführliche Besprechung der Hypothese, die sich auch auf die mikroskopischen Befunde von Weigert, Zülzer und Chiari stützt, habe ich in meinem Buche über Vaccinale Allergie[176]) S. 168—179 gegeben.

Moro[149]) erkennt meinen ersten Satz, daß das Exanthem mit der Antikörperbildung in Zusammenhang steht, an, wendet aber gegen die Agglutinationshypothese ein, daß

1. die Möglichkeit einer Agglutination innerhalb des Gefäßsystems sehr zweifelhaft sei;

2. die symmetrische und allmählich herabsteigende Ausbreitung des Exanthems gegen einen embolischen Prozeß spreche;

3. das Exanthem in der Nähe der Impfpustel (Nebenvaccine) und die Kuhpockenexantheme vom dermatologischen Charakter des Erythema exsudativum multiforme nicht durch Agglutination auf dem Blutwege angekommener Bakterien erklärbar seien.

Der wesentliche Unterschied in der Auffassung von Moro und von mir liegt darin, daß er in Anlehnung an Kreibichs Theorie der vasomotorischen Entzündung den Angriffspunkt der Gifte in den Nerven sucht, während ich ihn in die Capillaren verlege. Bei der Urticaria der Serumkrankheit nehme ich natürlich keine Agglutination an, sondern stelle mir vor, daß das Apotoxin, das in der Wechselwirkung zwischen Allergen und Ergin gebildete Gift, dort zu wirken beginnt, wo es zuerst in genügender Menge gebildet wird, wo zuerst der chemische Umschlag stattfindet. Ich fasse die Entzündungserscheinung als eine chemisch definierbare Wirkung dieser beiden Faktoren oder ihres Produktes auf ein gleichartiges Medium, das Gewebe, auf, während Moro einen dritten variablen Faktor einführt, die „Überempfindlichkeit“ der Nerven. Zuerst[147]) legte er das Hauptgewicht auf diese Überempfindlichkeit, jetzt[149]) hat er sich meiner Vorstellung genähert: Seine Hypothese ist die folgende: „Nach beendeter Inkubation, d. h. nach Fertigstellung der spezifischen Antikörper, kommt es zur Reaktion dieser Antikörper mit dem im Organismus vorhandenen Antigen. Das Produkt dieser Reaktion wirkt giftig und ruft die Krankheitserscheinungen hervor. Solche Vergiftungserscheinungen sind u. a. Fieber, Schleimhautkatarrhe und Exanthem. Das Exanthem ist nichts weiter als ein Vasomotorenphänomen auf der äußeren Haut, der Spezialfall einer angioneurotischen Entzündung, hervorgerufen durch die auch im anaphylaktischen Tierversuche immer wieder nachgewiesene Wirkung der Anaphylatoxine (Vasodilatin nach Biedl und Kraus) auf das sympathische Nervensystem.“

Bei den urticariaartigen Exanthemen kann ich Moro nicht widerlegen; für ihn ist es aber schwierig, zu erklären, wieso bei der Variola der lebende Infektionserreger sich in den Hauteffloreszenzen ansiedelt.

Er nimmt an, daß der zur Zeit der durch Vasomotorenreiz entstandenen entzündlichen Hautveränderungen allgegenwärtige Erreger in den Entzündungsprodukten der Lokaleffloreszenz einen besonders zusagenden Nährboden vorfindet und an diesen Orten noch einmal zu neuen Kolonien heranwächst. Er erinnert dabei an meine Beobachtungen über „schlafende Keime“ bei der Vaccination: Impfstellen, die bei der Vaccination zunächst nicht angehen, werden durch die von anderen aufgehenden Keimen angeregte Antikörperbildung aufgeweckt. Ferner sah er bei einem in der Inkubation revaccinierten Variolafalle, daß das Blatternexanthem sich zuerst in der Nähe der entzündeten Impfstelle entwickelte.

Die Entwicklung des Blatternexanthems in der Nähe der entzündeten Impfstelle spricht nicht gegen meine Anschauung. Ich stelle mir vor, daß die Agglutination nicht schon in den großen Gefäßen, sondern erst in den Capillaren jener Regionen stattfindet, deren Gefäßwände mit Antikörpern gesättigt sind. Diese Sättigung mit Antikörpern erfolgt allmählich durch das Blut; daher kommt es, daß hyperämische Gegenden rascher Exantheme zeigen, als anämische.

Wenn die Reaktionsprodukte zwischen Antikörper und Allergen auf zirkulierende Infektionserreger einen besonders günstigen Nährboden abgeben würden, so sollte man erwarten, daß sich in Fällen miliärer Tuberkulose in Tuberkulinreaktionsstellen Tuberkelbazillen ansiedeln.

## Wirkung der Reinfektion mit Variola.

Menschen, die einmal Variola durchgemacht haben, erkranken höchst selten nochmals an dem vollen Prozesse; wenn überhaupt äußere Er-

scheinungen der kryptogenetischen Reinfektion folgen, so sind es die der modifizierten Variola, der Variolois.

Die Ähnlichkeit von Variolois und Revaccination ist eine uralte klinische Tatsache; wir werden also wohl nicht unrecht haben, wenn wir die für die Revaccination gewonnenen Erklärungen auf die Variolois anwenden und sie als eine allergische Modifikation des Blatternprozesses ansehen.

Bei Variolois sind die Pusteln viel weniger zahlreich; sie zeigen geringere Größe, einen viel schnelleren und bei allen zu gleicher Zeit erfolgenden Ausbruch und eine unvollständige Entwicklung. Das zweite Fieber fehlt; somit ist die ganze Krankheit viel kürzer und milder. Ein Teil der Efflorescenzen verkümmert schon auf der Stufe der Knötchenbildung, ein anderer Teil bringt es zum Bläschen, trocknet aber dann sehr schnell ab und bildet eine bald abfallende Pocke (Huguenin).

Den gleichen Einfluß auf die Erscheinungsform einer zweiten Blatternkrankheit hat die Vorbehandlung des Menschen durch die Vaccination; und ebenso bewirkt eine früher durchgemachte Blatternerkrankung, daß die nach einigen Jahren vorgenommene Vaccination beschleunigten und modifizierten Verlauf nimmt.

Die Reinokulation von Variola in die Haut zeigt am schönsten die Modifikation des Blatternprozesses; wir sind hier wieder auf die alten Berichte angewiesen:

Dimsdale inokulierte in Petersburg die Kadetten mit Variola. Unter ihnen waren viele, die die Menschenblattern schon früher überstanden hatten. „Bei diesen bildeten sich zwar auch Blattern, jedoch entstanden sie sowohl als die vorhergehende Entzündung viel schneller und es kam auch eher zur Schorfbildung und Abtrocknung. Ein allgemeiner Ausbruch erfolgte nicht“ (Reiter). Doch kann es gelegentlich auch dazu kommen: „Der Inokulator Thomas Miles zeigte 1793 (18 Jahre nachdem er selbst inokulierte Blattern überstanden) mit einer Lanzette in der Fläche seiner Hand die Operation der Inokulation. Am 3. Tage merkte er an der geimpften Stelle einige Empfindung. Am 4. Tage zeigten sich die gewöhnlichen Erscheinungen der Einimpfung, die bis zum 6. oder 7. Tage zunahmen; am 8. Tage bekam er Fieber, am 10. einige Schmerzen in den Seiten des Gesichtes, auf dem nach 2 Tagen die Pusteln sich zeigten, die jedoch nicht reif wurden“ (Reiter[195])).

Bei häufiger Reinokulation kommt es zu Erscheinungen exquisiter lokaler Überempfindlichkeit gegen das Blatternvirus, die mit den an mir selbst mit Vaccine erzeugten ganz analog sind:

„Der Inokulator John Mudge pflegte sich auf eine seiner Hände allemal zu impfen, so oft er in einer weiten Entfernung impfen mußte und sich auf die Wirksamkeit des angewandten Menschenblatternstoffs nicht ganz verlassen konnte. War der angewendete Stoff wirksam, so bildete sich jedesmal eine Entzündung, auf der sich eine Blase oder Finne erhob.“ (Reiter.)

Legen wir nun wieder an die Reinfektion mit Blattern den Maßstab der zeitlichen, quantitativen und qualitativen Allergie: Die Lokalpusteln der Revariolation erscheinen schneller; der Prozeß ist dabei quantitativ abgeschwächt und qualitativ dahin verändert, daß es nur sehr selten zu einem allgemeinen Exanthem, der Variolois, kommt.

Sehr interessant scheint mir die Beziehung der Variola haemorrhagica zur Allergie. Diese Krankheitsform, die unter dem Bilde einer Purpura fulminans zum Tode zu führen pflegt, bevor noch das eigentliche

Blatternexanthem sich entwickelt hat, tritt hauptsächlich bei kräftigen jungen Leuten auf, die in der Kindheit geimpft waren.

Zülzer sah 35 Fälle primär hämorrhagischer Blattern; sie betrafen vorzugsweise robuste, gut genährte Menschen. 29 von 35 waren unter 40 Jahren, und alle 35 waren geimpft. Bei 9 von diesen Kranken ließ sich die Inkubationszeit ermitteln; sie betrug höchstens 6—8 Tage.

Aus dieser kurzen Inkubationszeit und dem Vorkommen bei Geimpften zog ich den Schluß[176]) (S. 182), daß die Variola haemorrhagica als „hyperergische beschleunigte Reaktion" den sehr heftigen Allgemeinerscheinungen analog zu setzen sei, die wir manchmal bei der beschleunigten Serumkrankheit und bei der Revaccination finden.

Moro sah bei der Revaccination von 10—12 jährigen Kindern zweimal hämorrhagische Exantheme, die neben überstürzter und heftiger Areareaktion 6 und 8 Tage nach der Revaccination eintraten[149]).

## Masern.

Die Morbillen haben in ihrem Verlaufe eine große Ähnlichkeit mit dem Blatternprozeß: nach einer Inkubation von 8—9 Tagen treten Fieber und katarrhalische Symptome auf; ca. 14 Tage nach der Infektion erscheint der allgemeine Ausschlag, vom Kopfe auf Stamm und Extremitäten absteigend. Der Ausschlag führt aber nicht wie die Variola zur Reproduktion von infektiösen Hautherden, und damit fehlt auch die zweite Fieberperiode, ähnlich wie bei der Variola des Affen.

Außer Fieberkurve und Exanthem haben die Masern auch noch eine Leukocytenkurve, die der der Blattern sehr ähnlich ist (Sobotka). Gemeinsam ist ferner die klinische Beobachtung, daß das Exanthem um so schwächer ausfällt, je schwächlicher und anämischer das Kind ist.

Ich nehme deshalb an, daß das Masernexanthem analog dem Blatternexanthem zu erklären sei: durch eine Einwirkung agglutinierender Antikörper auf das Masernvirus, wobei es aber nur zu toxischen Reaktionen an den Hautherden kommt, nicht zu erneuter Ausbildung von Kolonien.

Bei dieser Krankheit ist es noch nicht gelungen, allergische Phänomene bei Reinfektion oder Reinjektion mit der pathogenen Substanz nachzuweisen, da wir diese Substanz noch in keiner Weise darstellen können.

## Tuberkulose.

Das Gebiet der Veränderung der Reaktionsfähigkeit gegenüber dem Tuberkelbacillus durch die Infektion mit demselben ist ein so ausgedehntes, die Literatur darüber so groß und eben jetzt so schnell im Wachsen begriffen, daß ich nur die prägnantesten Theorien und klinischen Tatsachen in Kürze zusammenfasse.

Arloing und Courmont hatten 1888—1891 auf Grund ihrer Versuche mit Injektion von Tuberkelbacillen die Meinung ausgesprochen, daß diese Mikroorganismen lösliche Stoffe ausscheiden, die den Körper seiner natürlichen Schutzstoffe berauben, so daß er einer späteren Infektion schutzlos gegenübersteht. Dieser „Ausschaltungstheorie" sehr nahe steht die Bailsche Aggressintheorie (1905). Für das Tuberkulin war von Koch und von Babes die „Additionstheorie"

verfochten worden, daß das im Tuberkulin injizierte Gift sich zu den im Körper vorhandenen Giftstoffen addiere. Köhler und Westphal (1891) wieder nahmen an, daß durch Vereinigung des Tuberkulins mit Produkten von Tuberkelbacillen in den tuberkulösen Herden ein dritter, neuer, fiebererregender Körper entstände. Die Theorie von Marmorek (1904) steht der letzteren sehr nahe; er glaubt, daß die Tuberkelbacillen unter dem Einflusse des Tuberkulins einen pyrogenen Stoff sezernieren.

Von einer vollkommen neuen Seite gingen von Pirquet und Schick[187, 220]) (1903) an die Erklärung der Tuberkulinreaktion, indem sie dieselbe mit den Vorgängen bei Serum und Vaccine analogisierten und als vitale Antikörperreaktion deuteten. Nicht mehr der Herd wurde als Ursache der Reaktion betrachtet, sondern antikörperartige Reaktionsprodukte, die im ganzen Körper vorhanden sind und an Ort und Stelle der Injektion mit dem Tuberkulin zusammen die toxische Substanz erzeugen, daher lokale toxische Wirkungen vermitteln können. Schick[221]) studierte in diesem Sinne die Tuberkulinreaktionen der Grazer Kinderklinik und bestätigte, entsprechend unseren theoretischen Voraussetzungen, den spezifischen Charakter der „Stichreaktion". Diese subcutane Schwellung und Rötung war schon von Epstein[69]) im Jahre 1891 als spezifisch angesprochen worden, Escherich[70]) hatte ihr 1892 den Namen gegeben, aber beide hatten keine theoretischen Konsequenzen aus diesem Erkenntnis gezogen. Ebensowenig tat dies Klingmüller[111]), der diese Reaktion histologisch studierte. Mein Befund der cutanen Tuberkulinreaktion[177]) bedeutete im Rahmen unserer Theorie nichts prinzipiell Neues, sondern stellte die Analogisierung zur Vaccination auch in der Methodik dar.

Löwenstein[132]) (1904), sowie De Waele[246]) (1906) griffen zur Erklärung ihrer praktischen Erfahrungen auf die alten Befunde der Tetanus-Überempfindlichkeit zurück, ebenso Wassermann und Bruck (1906), die als erste den Versuch machten, den in Frage kommenden Antikörper exakt biologisch nachzuweisen.

Sie fanden mittels der Komplementablenkungsmethode Amboceptoren im tuberkulösen Herde und konnten solche durch Tuberkulinisierung im Serum erzeugen. Sie faßten die Antikörper aber nach Art der Antitoxine auf und mußten daher wieder die Reaktionsfähigkeit vom tuberkulösen Herde ableiten. „Die spezifische Reaktion des tuberkulösen Gewebes tritt ein, weil das Tuberkelbacillenpräparat durch seinen Antikörper in das Gewebe hineingezogen wird und bei diesem Vorgange die gewebseinschmelzenden Kräfte des Organismus an dieser Stelle konzentriert werden. Die Abstumpfung tritt ein, weil durch die Vorbehandlung mit Tuberkelbacillenpräparaten Antistoffe gegen diese im freien Blute auftreten, die durch vorheriges Abfangen jene Präparate hindern, in das tuberkulöse Gewebe zu gelangen."

Wolff-Eisner (1907) nahm an, daß im Organismus lytische Antikörper gebildet werden, die die im Tuberkulin enthaltenen kleinsten Restchen von Tuberkelbacillenleibern auflösen und aus ihnen ein Endotoxin frei machen. Die Immunität erklärte er durch verschiedene Verteilung von Receptoren und durch deren Absättigung.

Analysieren wir zunächst den Kochschen Tuberkulin-Grundversuch (1891) im Sinne der Allergielehre:

„Wenn man ein gesundes Meerschweinchen mit einer Reinkultur von Tuberkelbacillen impft, dann verklebt in der Regel die Impfwunde und scheint in den ersten Tagen zu verheilen. Erst im Laufe von 10 bis 14 Tagen entsteht ein hartes Knötchen, das bald aufbricht und bis zum Tode des Tieres eine ulcerierende Stelle bietet. Ganz anders, wenn ein bereits tuberkulös erkranktes Meerschweinchen geimpft wird. Am besten eignen sich hierzu Tiere, die 4 bis 6 Wochen vorher erfolgreich geimpft wurden. Bei einem solchen Tiere verklebt die kleine Impfwunde auch anfangs, aber es bildet sich kein

Knötchen, sondern schon am nächsten oder zweiten Tage tritt eine eigentümliche Veränderung an der Impfstelle auf; dieselbe wird hart, nimmt eine dunklere Färbung an, und zwar beschränkt sich dies nicht allein auf die Impfstelle selbst, sondern breitet sich auf die Umgebung bis zu einem Durchmesser von $^1/_2$ bis 1 cm aus. In den nächsten Tagen stellt sich dann immer deutlicher heraus, daß die so veränderte Haut nekrotisiert ist; sie wird schließlich abgestoßen und es bleibt eine flache Ulceration zurück, die gewöhnlich schnell und dauernd heilt, ohne daß die benachbarten Lymphdrüsen infiziert werden.“

Hier haben wir Allergie aller drei Arten vor uns:

1. Zeitliche Allergie: Nach der ersten Infektion verlaufen bis zum Beginne der klinischen Erscheinungen 10 bis 14 Tage, nach der zweiten tritt die Nekrose innerhalb der ersten zwei Tage ein.

2. Qualitative Allergie: Die erste Impfung führt zu einem harten Knötchen, einem chronischen Ulcus, und gleichzeitig zur Allgemeininfektion. Die zweite Impfung bewirkt einen rein lokalen Prozeß, eine oberflächliche Nekrose, die rasch abheilt.

3. Quantitative Allergie: Von weitem betrachtet, ist das Meerschweinchen für die erste Impfung viel empfindlicher als für die zweite, weil es durch jene die allgemeine Tuberkulose erwirbt. Impfen wir aber ein vorbehandeltes und ein neues Tier gleichzeitig, und sehen wir uns am zweiten Tage den Effekt an, so werden wir das vorbehandelte für überempfindlich erklären, weil es eine Nekrose zeigt, während beim neuen Tier die Impfstelle reaktionslos verklebt ist.

Der Tuberkulöse zeigt aber seine Allergie nicht nur gegenüber einer neuerlichen Infektion mit lebenden Tuberkelbacillen, sondern noch deutlicher gegenüber der Injektion von lebenden und toten Bacillen, sowie der Injektion, cutanen Impfung, conjunctivalen und dermalen Applikation von Extrakten der Bacillen.

1. Injektion lebender Bacillen (Courmont, Detre, Bail). Bei größeren Mengen gehen tuberkulöse Tiere innerhalb 24 Stunden zugrunde.

Der tödliche Ausgang ist hier nur ein zufälliger: er ist davon abhängig, ob eine genügend große Menge tuberkulösen Materiales bei der „sofortigen Reaktion“ in Aktion gesetzt wird, um die Reizschwelle des Todes zu überschreiten. Ist die Menge eine kleinere, so gehen die Folgen der Reinfektion rasch vorüber, und das Tier stirbt später nicht an der Reinfektion, sondern an dem Fortschreiten des Prozesses, der bei der ersten Infektion gesetzt war. Diese quantitative Abhängigkeit der toxischen Reaktion bei Reininfektion entspricht vollkommen den quantitativen Gesetzen, die ich bei der Revaccination gefunden hatte[174]): die Frühreaktion der Vorgeimpften ist in ihrer Ausdehnung von der Verdünnung der angewendeten Lymphe abhängig, während bei einer Erstimpfung die Größe der Reaktion von der Vaccinemenge vollkommen unabhängig ist: durch Anwendung stark verdünnter Lymphe wird bloß die zeitliche Entwicklung des vaccinalen Effektes hinausgeschoben.

Diese quantitative Abhängigkeit des Resultates der Reinfektion bei der Tuberkulose ist in schöner Weise durch F. Hamburger nachgewiesen und auch durch Römer bestätigt worden.

2. Injektion toter Bacillen (Strauß und Gamaleia) bewirkt bei genügender Menge ebenfalls akuten Tod.

3. Injektion von Tuberkulin. Kochs Alttuberkulin tötet tuberkulöse Meerschweinchen in der Dosis von 0,5 g, die von einem unvorbehandelten Tiere symptomlos ertragen werden.

Bei Reaktion auf Injektion kleiner Mengen beim tuberkulösen Menschen unterscheidet man folgende Symptome:

a) die Herdreaktion. Sie war die Reaktionsform, die die Aufmerksamkeit Kochs auf sich zog und die bis vor kurzem den Ausgangspunkt aller theoretischen Erörterungen bildete. Sie besteht in entzündlichen Erscheinungen in der nächsten Umgebung tuberkulöser Gewebe.

b) die Fieberreaktion. Temperatursteigung und sonstige Allgemeinerscheinungen.

Bei intravenöser Injektion sind nur diese beiden Reaktionsformen nachzuweisen, bei Injektion im Unterhautzellgewebe außerdem noch die subcutane oder Stichreaktion (Epstein, Escherich, Schick, F. Hamburger, Reuschel).

F. Hamburger hat gezeigt, daß diese subcutane Entzündung die feinste Probe auf eine bestehende tuberkulöse Allergie darstellt; sie zeigt sich bei tuberkulösen Kindern gewöhnlich schon bei Injektion von $^{1}/_{100000}$ g Tuberkulin, manchmal bei noch viel kleineren Mengen. Ungefähr von gleicher Schärfe ist die von Mendel, Mantoux und Moussu, P. Römer angegebene Injektion in die Haut (Intracutanreaktion, Introdermoreaktion), bei der minimale Tuberkulinmengen infiltrierend der Haut einverleibt werden.

Nicht so empfindlich, aber bequemer auszuführen ist die Impfung mit Alttuberkulin (v. Pirquets cutane Probe, Cutanreaktion). Beim Tuberkulösen entsteht ein cutaner Entzündungsherd in Form einer 5—20 mm durchmessenden Papel.

Auch bei einfachem Kontakt der äußeren Haut mit Alttuberkulin (Lautier) entstehen spezifische Reaktionen, allerdings nur bei hochgradiger Empfindlichkeit. Bei intensiverem Einreiben jedoch mit einer Tuberkulinsalbe (Moros percutane Probe), ist die Reaktion fast ebenso empfindlich als die cutane Impfung; und ähnlich bei Auflegen von Tuberkulin auf die rasierte und abgeriebene Haut (Lignières und Berger).

Auf den Schleimhäuten ist durch einfachen Kontakt mit verdünnten Lösungen schon Schwellung, Rötung und Sekretion zu erreichen, so auf der Conjunctiva (conjunctivale Probe von Wolff-Eisner und Calmette). Ähnlich geht es mit der Nasenschleimhaut (Rhinoreaktion) oder der Urethral-, Anal- und Vaginalschleimhaut.

Im Verdauungskanal sind lokale Entzündungsprozesse nicht nachzuweisen, bei Verabreichung größerer Tuberkulinmengen entsteht aber

Fieber, besonders wenn gleichzeitig die Magensäure durch Natrium bicarbonicum neutralisiert wird (Freymuth). Auch die Schleimhaut des Respirationstraktes beantwortet Einatmung von Tuberkulindämpfen durch fieberhafte Reaktion (v. Schrötter).

Alle diese Reaktionsformen haben prinzipiell dieselbe Grundlage und unterscheiden sich nur quantitativ: die Menge des Tuberkulins, die nötig ist, um eine nachweisbare Reaktion auszulösen, ist sehr verschieden, je nach dem Gewebe, das zur Probe benutzt wird.

Inkubationszeit der ersten Erkrankung und der Allergie.

Bei der Vaccination ist die erste Erkrankung in ihrem zeitlichen Eintritte von der Menge der infizierenden Mikroorganismen einigermaßen abhängig. In viel höherem Maße ist dies bei der Tuberkulose der Fall.

Nach Injektion großer Bacillenmengen bei Rindern fand Römer den Eintritt der fieberhaften Erscheinungen nach einer Inkubationszeit, die ganz an die der ersten Serumkrankheit erinnert:

Unter den fünf Temperaturkurven, die er in Brauers Beiträgen[205]) bringt, setzt bei vier ein hohes Fieber plötzlich am 14. bis 17. Tage nach der Infektion ein und dauert — das ist der Unterschied von Vaccination und Serumkrankheit — bis zum Tode an. In drei unter diesen Fällen sind vorher schon leichte Erhöhungen der Temperatur vom 6. bis 8. Tage an nachzuweisen, ähnlich wie man es oft bei Vaccine sieht. In einem Falle setzt die Hyperpyrexie akut am 7. Tage ein.

Andererseits vergehen nach Infektion mit kleinsten Bakterienmengen Wochen, ja Monate bis zum Beginne der klinisch nachweisbaren Erkrankung. Hier ist die Frage aufzuwerfen, ob nicht solche Bacillen in vollkommen ruhendem Zustande, ohne sich viel zu vermehren und ohne irgendwelche Reaktion des Organismus wachzurufen, in geeigneten Organen verweilen können, wie ich dies bei Hautvaccination beobachtet und mit dem Namen „schlafende Keime" belegt habe.[176]) Solche Keime können dann durch mechanische oder biologische Ursachen (Antikörperbildung infolge weiterer Infektionen) wieder aufgeweckt werden. In dieser Weise ließen sich die Befunde des lymphatischen Stadiums von Bartel erklären. Durch ein Schlafen der Keime kann die Inkubationszeit der Vaccine in ganz unbestimmter Weise verlängert werden, während sie auf einfache Mengenunterschiede hin nur um einige Tage oszilliert.

Bei der Tuberkulose ist es jedoch möglich, daß die verlängerte Inkubationszeit mehr noch auf der sehr langsamen Ausbildung der Antikörper beruht. Wir kommen hier zur Frage, ob sich bei Tuberkulose auch eine Inkubationszeit der Allergie nachweisen läßt, wie beim Serum. Die Tuberkulinreaktion ist erst eine Reihe von Tagen nach der Erstinfektion positiv. Preisich und Heim fanden als kürzesten Termin 5 Tage, gewöhnlich etwa die doppelte Zeit. Römer und Joseph[207]) fanden mittels der Intracutanreaktion beim Meerschweinchen dieselbe Inkubationszeit der Allergie nach kleinen Infektionen, wie sie für die klinischen Symptome bekannt ist.

Besonders instruktiv ist eine Versuchsreihe (10) dieser Autoren, in der Tiere mit $1/_{10}$ mg abwärts bis zu 1 Billionstel g Bazillen infiziert und nach 3, 5 und

8 Wochen intracutan mit 0,02 ccm Tuberkulin geprüft wurden. Die Meerschweinchen, die $^1/_{10}$—$^1/_{1000}$ mg erhalten hatten, zeigten schon nach 3 Wochen eine intensive Reaktion, die mit 10 $\mu$g und 1 $\mu$g eine schwache, die Meerschweinchen endlich mit $^1/_{10}$ und $^1/_{100}$ $\mu$g begannen erst nach 5 Wochen zu reagieren.

Auch beim Menschen ist es wahrscheinlich, daß — entsprechend den kleinen Dosen, mit denen die natürliche Infektion geschehen dürfte — zwischen dem Momente der Aufnahme und dem Beginne der Reaktionsfähigkeit ein Zeitraum von mehreren Wochen liegt. Bis zum Beginne der cutanen Reaktion, die schon eine intensive Empfindlichkeit voraussetzt, dürften gewöhnlich 1—3 Monate vergehen.

Wahrscheinlich besteht die Reaktionsfähigkeit auf Tuberkulin durch mehrere Jahre intensiv auf die erste Infektion hin fort, ob nun der Herd abgekapselt worden ist oder sich dic Tuberkulose weiter verbreitet hat. Und auch nach Ablauf dieses Stadiums der vorhandenen Antikörper kann auf eine neue Anregung hin das Ergin wieder nachgebildet werden.

Es ist eine Eigentümlichkeit der Tuberkulose gegenüber der Serumkrankheit, daß das Tuberkulin nicht befähigt ist; den Organismus zur Allergie anzuregen. Weder kleine noch große Mengen (F. Hamburger[94])) sind beim Menschen dazu imstande, wenn er nicht schon vorher durch eine aktive Infcktion, also durch die Bakterien selbst, Antikörper gebildet hatte.

## Beschleunigte Reaktion.

Alle bisher besprochenen allergischen Symptome waren der sofortigen Reaktion zuzurechnen. Wir haben aber, analog den Befunden bei Vaccination und Serumkrankheit, auch Anzeichen der beschleunigten Reaktion bei Tuberkulose: Krankheitserscheinungen, die nach einer Inkubationszeit von 5—7 Tagen an Stelle der normalzeitigen Inkubation von 8—12 Tagen zur Schau treten.

Hierher gehören einmal einzelne Fälle von verspäteter Tuberkulinreaktion. Bei klinisch gesunden Individuen — sehr selten bei manifest tuberkulösen — sehen wir die cutane Reaktion nach einer vollkommenen Latenz von mehreren Tagen ziemlich plötzlich aufflammen: es ist hierfür die Erklärung zu geben, daß zur Zeit der Tuberkulinprobe nicht genug Antikörper vorhanden war, daß aber durch die Einverleibung der kleinen Tuberkulinmenge wieder Antikörper nachgebildet wurde, der „beschleunigt" eintrat und die toxischen Phänomene verursachte.

Verwandt damit ist die „sekundäre Reaktion". Bei täglicher Nachimpfung klinisch Gesunder (tatsächlich latent inaktiv Tuberkulöser) sieht man häufig die ersten Proben vollkommen negativ, nach einigen Tagen treten positive Reaktionen auf, wobei sich gleichzeitig oft auch die früheren Impfstellen röten.

Schöne Beispiele dcr „beschleunigten Reaktion" sehe ich in den Fieberkurven, die Römer von der Reinfektion vorgeimpfter Rinder gibt.[205])

Bei Rind 10 erscheint das hohe Fieber am Abend der Injcktion — sofortige Reaktion —, bei Rind 17 am 4. Tage — beschleunigte Reaktion —, bei Rind 20 am 1. und dann wieder am 5. Tage — sofortige und beschleunigte Reaktion wie bei der Serumkrankheit.

Von der beschleunigten Reaktion ist die torpide abzutrennen: hier handelt es sich nicht um eine Nachbildung von Antikörpern, sondern um einen sehr langsamen Verbrauch des vorhandenen sehr geringen Antikörperbestandes.

Um zu einem Verständnis dieser Reaktionsform zu gelangen, sind die Kurven zu studieren, die ich von quantitativ abgestuften cutanen

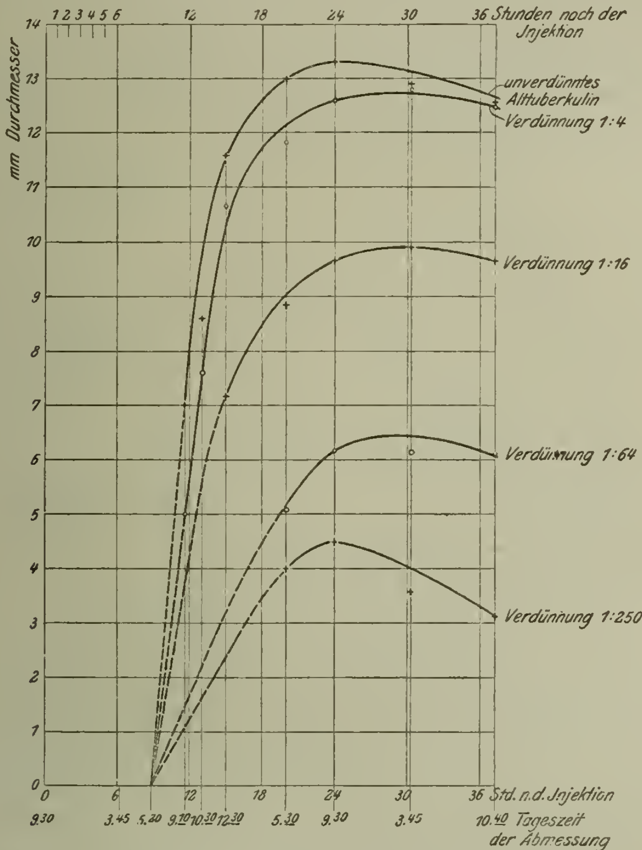



Abb. 8. Quantitative Abhängigkeit der cutanen Reaktion von der Verdünnung des Tuberkulins.

Tuberkulinreaktionen an Körperstellen mit hoher Empfindlichkeit (viel Antikörper) und geringer Empfindlichkeit (wenig lokaler Antikörper) gemacht habe.

Die cutane Tuberkulinreaktion unterliegt denselben quantitativen Gesetzen wie die Frühreaktion bei Vaccine. Die Entzündungsherde sind um so keiner, je verdünnter das Tuberkulin angewendet wird. Man kann aus dem Durchmesser der Papel, die das unverdünnte Tuberkulin hervorbringt, schließen, welche Verdünnung überhaupt noch zu einer nachweisbar positiven Reaktion führen wird. Andererseits reagieren diese Hautstellen, an denen Tuberkulinreaktionen mehrmals angestellt wurden, am selben Individuum schneller als die Hautstellen, die zum erstenmal benutzt werden. Wir müssen uns diese Verschiedenheit durch eine lokale Vermehrung der Ergine erklären.

Abb. 8 zeigt, wie die maximale Ausdehnung der Tuberkulinreaktion wesentlich von der Tuberkulinkonzentration abhängig ist. Vor dem Eintritte jeder Reaktion vergehen einige Stunden einer absoluten Latenz, die wahrscheinlich zur Bindung von Tuberkulin und Ergin notwendig ist.

Die Länge dieser Latenz muß wesentlich vom Antikörpergehalte abhängig sein. So sehen wir auf Abb. 9, daß die Hautstelle *a* eine absolute Latenz von nur 2 Stunden aufweist, die Hautstelle *b* eine solche von 5 Stunden. Der Tuberkulingehalt beider ist der gleiche, und nach 24 Stunden zeigen auch beide Papeln ungefähr dieselbe Entwicklung. Bei geringerem Tuberkulingehalte bewirkt die Hautstelle, d. h. der Antikörpergehalt, nicht so viel Unterschied (*c* und *d*).

Bei hoher Empfindlichkeit und viel Tuberkulin erscheint nach einem scharf begrenzten Latenzstadium die Reaktion sehr plötzlich und steigt innerhalb weniger Stunden steil an.

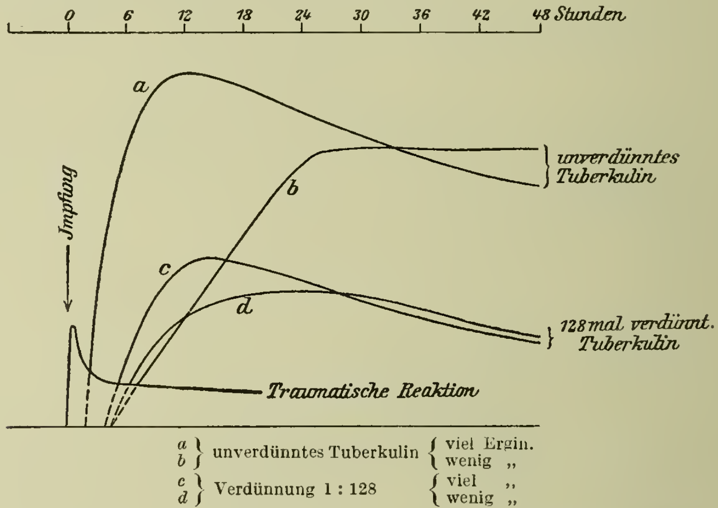



Abb. 9. Einfluß des Antikörpergehaltes von verschiedenen Hautstellen auf den Verlauf der cutanen Tuberkulinreaktion (v. Pirquet[186]).

An den Stellen geringer Empfindlichkeit dagegen beginnt ein ganz langsamer Anstieg, der wohl schließlich bis zur selben Höhe führt, aber anfangs durch längere Zeit unter der Schwelle der Wahrnehmbarkeit bleibt, d. h. kleiner ist als die traumatische Reaktion.

## Passive Allergie.

Die ersten Versuche, die Empfindlichkeit gegen Tuberkulin mit dem Serum des Tuberkulösen auf neue Tiere zu übertragen, sind schon im Jahre 1902 von Preisich und Heim[193]) gemacht worden. Diesen Autoren gelang es mehrmals, bei gleichzeitiger Injektion von Tuberkulin und von Serum tuberkulöser Tiere Fieber zu erzeugen. Da aber ihre Versuche nicht eindeutig ausfielen, gaben sie die Sache auf und zogen keine weiteren Konsequenzen daraus.

Ich versuchte 1907[179]), ob die Cutanreaktion durch den Zusatz von Serum eines Reagierenden in ihrem Resultate beeinflußt werde, fand aber weder eine Verstärkung, noch eine Abschwächung der Reaktion. Pickert und Löwenstein dagegen zeigten, daß das Serum

solcher Tuberkulöser, die mit Tuberkulin behandelt waren, manchmal eine abschwächende Wirkung auf Tuberkulin hatte, wenn es, mit diesem gemischt, anderen reagierenden Menschen cutan eingeimpft wurde. Pickert fand dieselbe Wirkung auch vereinzelt ohne Vorbehandlung der Kranken mit Tuberkulin. White und Graham konnten diese Befunde bestätigen, sie trafen bei vielfachen Versuchen auch auf ein Serum, das das Tuberkulin in seiner Wirkung verstärkte.

F. Hamburger und B. Monti[98]) wiesen nach, daß tuberkulinentgiftende Substanzen nur bei der Tuberkulinbehandlung von bereits tuberkulösen Kindern entstehen; tuberkulosefreie Kinder werden durch die Tuberkulinbehandlung nicht zur Bildung solcher Stoffe befähigt. Diese zeigen sich nicht sofort nach der Einspritzung größerer Dosen, sondern erst nach einiger Zeit, und sie lassen sich nicht durch weitere Injektionen absättigen.

Bei Anstellung anaphylaktischer Versuche haben Yamamouchi, Helmholz sowie Engel und Bauer bei Übertragung des Serums und nachheriger Injektion des Tuberkulins positive Reaktionen erhalten.

Yamamouchi[271]) nahm 5 ccm Serum von tuberkulösen Patienten oder Leichen und injizierte es Kaninchen; dann nach 24 Stunden eine Tuberkulindose von 0,5 – 1,0 ccm in 5 ccm Kochsalzlösung; wenn der Tod nicht erfolgte, gab er dieselbe Dosis nochmals nach 24 Stunden. Seine Ergebnisse sind nicht sehr einleuchtend und auch bisher nicht bestätigt worden.

Helmholz[107]) injizierte 5 ccm defibrinierten Blutes tuberkulöser Meerschweinchen neuen Tieren und machte dann täglich eine cutane Tuberkulinreaktion. Sie wurde 2—3 Tage nach der Blutinjektion positiv. Noch besser zeigte sich die Reaktion nach parabiotischer Vereinigung von tuberkulösen mit gesunden Meerschweinchen. Das neue, an ein tuberkulöses angenähte Tier reagierte vom 4. Tage an positiv.

Bauer injizierte 2 ccm Serum von tuberkulösen Menschen oder Meerschweinchen in Meerschweinchen, 48 Stunden später $^1/_8$ g Tuberkulin und prüfte die Temperaturreaktion. Er fand mehrmals, aber nicht regelmäßig, eine Fiebersteigung.

### Unempfindlichkeit Tuberkulöser gegen Tuberkulin.

Die Gründe, warum ein tuberkulöses Individuum keine, oder besser gesagt, eine sehr geringe Reaktionsfähigkeit (Hamburger, Grüner) auf Tuberkulin hat, können mannigfaltige sein.

1. Im ersten Stadium der Infektion, vor der Ausbildung einer genügenden Reaktionsfähigkeit (Versuche von Römer und Joseph, Erfahrungen an Säuglingen).

2. Im Endstadium der tuberkulösen Erkrankung, besonders während der Miliartuberkulose.

Diese Tatsache war schon lange bekannt; ich konnte in einer Anzahl von Fällen durch tägliche Cutanimpfung den sukzessiven Abfall der Reaktionsfähigkeit nachweisen.[179, 185]) Bei älteren Kindern ist es die Regel, daß sie in den letzten Wochen der Miliartuberkulose die Reaktionsfähigkeit verlieren, bei Kindern der ersten Lebensjahre jedoch kommt

es sehr oft vor, daß die Allergie bis zum Todestage voll oder wenigstens zum Teil („kachektische Reaktion“) erhalten bleibt.

3. Bei Kachexie. Besonders Erwachsene im 3. Stadium der Lungentuberkulose lassen häufig die Tuberkulinreaktion selbst auf große Dosen vermissen.

4. Im Verlauf der Masern. In den ersten Tagen nach dem Masernexanthem erlischt die cutane Reaktionsfähigkeit, um dann nach ca. einer Woche wieder zu erscheinen.[182]) Grüner[89]) zeigte, daß es sich nicht um eine absolute Reaktionslosigkeit, sondern um eine Herabsetzung auf ungefähr ein Hunderttausendstel der früheren Allergie handelt.

Ob auch andere Erkrankungen in derselben Weise wirken, ist noch nicht nachgewiesen. F. Hamburger sah Versagen der Reaktion während einer croupösen Pneumonie. Diphtherie, Scharlach, Meningitis epidemica haben jedenfalls diese Wirkung nicht, vom Scharlach ist sogar angegeben worden (Heim und John[105])), daß er alte Tuberkulinreaktionen zum Aufflammen bringen kann. Eine ähnliche Verstärkung der Reaktionsfähigkeit wurde für den Typhus behauptet.

5. Im Verlaufe der Behandlung mit Tuberkulin. Hier tritt in einem Teile der Fälle eine Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin ein, die zuerst das Verschwinden der cutanen Reaktion, später auch der Fieber- und Stichreaktion zur Folge hat. Die Unempfindlichkeit ist nicht immer, wie gewöhnlich vorausgesetzt wird, an eine allmähliche Immunisierung gebunden. Schon in den nächsten Tagen nach Injektion einer größeren Tuberkulinmenge ist die Reaktionsfähigkeit abgestumpft, so daß die cutane Reaktion negativ wird, um dann nach einigen Tagen wieder zu erscheinen. Diese Art der Anergie wäre durch Absättigen der Antikörper (F. Hamburger) zu erklären; sie kann durch fortgesetzte Einverleibung sehr großer Dosen (Schloßmann, Engel und Bauer) erhalten werden.

Ob daneben eine echte Immunität durch Vorhandensein einer anderen Art oder einer anderen Verteilung von Antikörpern vorkommt, ist zurzeit noch nicht zu entscheiden (F. Hamburger[95])). Nur auf diese Weise wären jene Fälle zu erklären, wo mehrere Monate nach einer Tuberkulinbehandlung noch eine hochgradige Unempfindlichkeit besteht.

6. Lange Zeit nach dem Ablaufe tuberkulöser Erkrankungen. Mit zunehmendem Lebensalter finden wir immer häufiger klinisch gesunde Menschen, die eine sehr geringe Reaktionsfähigkeit (Stichreaktion, keine Cutanreaktion) zeigen. Sie werden aber gewöhnlich nach Einverleibung schon kleiner Tuberkulinmengen wieder nach einigen Tagen empfindlich (sekundäre Reaktion).

7. Endlich gibt es einige, wenn auch wenige Fälle, die trotz aktiver Tuberkulose, trotzdem sie sich nicht in einem Endstadium befinden oder kachektisch sind, eine nur minimale Reaktionsfähigkeit haben (F. Hamburger). Eine Erklärung hierfür ist noch nicht gegeben.

Lassen sich diese Tatsachen mit den Befunden von Antikörpern im Serum Tuberkulöser in einfache Beziehungen bringen? Ich will noch

einmal rekapitulieren, welche Eigenschaften des Körpers und des Serums Tuberkulöser wir bisher kennen gelernt haben.

1. Eine Eigenschaft des Körpers, mit Tuberkulin eine entzündlich-fieberhafte Reaktion zu geben. Diese Eigenschaft entsteht infolge einer Infektion mit Tuberkulose nach einer Inkubationszeit. Sie läßt sich durch Injektion großer Dosen von Tuberkulin abstumpfen.

2. Eigenschaften des Serums Tuberkulöser: a) in manchen Fällen überträgt das Serum die vorgenannte Eigenschaft, mit Tuberkulin eine Reaktion zu geben (Preisich und Heim, Yamamouchi, Bauer, Graham und White).

b) Es gibt aber andere Fälle, in denen das Serum eine abschwächende Wirkung auf Tuberkulin ausübt (Pickert und Löwenstein). Auffällig ist, daß diese Wirkung hauptsächlich bei Serum solcher Individuen eintritt, die konsequent mit Tuberkulin vorbehandelt sind; und dieselbe Vorbehandlung scheint auch Präcipitine, Agglutinine und komplementbindende Antikörper zu erzeugen.

Die Agglutinine — von Arloing und Courmont, sowie von Koch gefunden — zeigen sich nach Jürgens niemals bei spontaner Heilung der Tuberkulose des Menschen, selten bei den Meerschweinchen, dagegen regelmäßig nach Behandlung gesunder und tuberkulöser Tiere mit Tuberkulin. Salge allerdings fand auch Agglutination bei unbehandelten Kindern, Schkarin speziell sehr häufig bei skrofulösen Kindern. Über die Präcipitine (Bonome, Mangiagalli) sind die Erfahrungen noch unklarer.

Über die komplementbindenden Antikörper (Bordet und Gengou 1903, Wassermann und Bruck 1906) waren die ersten Angaben sehr ungleich. Wassermann und Bruck sowie Lüdtke fanden sie speziell nach Tuberkulinbehandlung, während Morgenroth und Rabinowitsch sie vermißten. Citron fand sie hauptsächlich bei tuberkulinbehandelten Fällen, und zwar vornehmlich bei solchen, in denen eine hohe Toleranz gegen Tuberkulin bestand.

Bauer[17]) fand, daß tuberkulöse Kinder niemals spontan komplementbindende Antikörper hatten, daß sie dieselben aber regelmäßig im Verlaufe der Behandlung bildeten. Bei nichttuberkulösen Kindern war es trotz der größten Tuberkulindosen nicht möglich, Antikörper zu erzeugen.

Über die Beziehungen zwischen Tuberkulinempfindlichkeit und dem Vorhandensein komplementbindender Antikörper im Serum kamen Wolff und Mühsam sowie Sigismund Cohn zu gar keinen befriedigenden Resultaten: sie fanden Antikörpersera sowohl in den Gruppen der Reagierenden als der Nichtreagierenden, der Tuberkulinbehandelten und der Unbehandelten unregelmäßig verteilt.

Armand Delille hingegen fand eine vollständige Übereinstimmung.

Engel und Bauer[19]) unterscheiden 4 Gruppen von tuberkulösen Kindern:

1. Bei tuberkulöser Kachexie: fast völlige Unempfindlichkeit auf Tuberkulin, keine Bildung von komplementbindenden Antikörpern im Laufe der Behandlung.
2. Bei ausgedehnter Tuberkulose und besserem Allgemeinzustande: hohe Empfindlichkeit, die durch Tuberkulinbehandlung nicht abzustumpfen ist; dabei entsteht ein im Verhältnis zu den injizierten Tuberkulinmengen sehr hoher Antikörpergehalt.
3. Obsolete oder inaktive kleine Herde — sehr geringe Empfindlichkeit, die durch steigende Tuberkulindosen ohne Schwierigkeit vollständig abgestumpft wird — dabei keine oder nur spurweise Antikörperbildung.
4. Endlich Mittelfälle: mäßige Empfindlichkeit, allmähliche Abstumpfung, dabei entsteht mittlerer Antikörpergehalt.

Wenn man sich aus den vielfach entgegengesetzten Befunden nur das herausnimmt, was zur Theorie passen soll, so könnte man zur Erklärung mit einer Gattung Erginen auskommen, die in kleinen Mengen eine toxische Substanz mit dem Tuberkulin bilden, daher krankhafte Reaktionen intracellulär und, bei Übertragung des Serums, an einem neuen Individuum geben, in großen Mengen aber das gebildete Toxin auch neutralisieren. Ob in Wirklichkeit nicht mindestens zwei Antikörper angenommen werden müssen oder ob die Verhältnisse nicht viel komplizierter liegen, muß man heute noch dahingestellt sein lassen.

Auf komplizierte Verhältnisse deuten die neuesten Forschungen von E. R. Baldwin[13]). Er erzeugte durch Injektion wässeriger, nicht erhitzter Extrakte von sorgfältig gewaschenen Tuberkelbazillen eine spezifische Empfindlichkeit, die sich bei der Reinjektion derselben Substanz durch einen typischen anaphylaktischen Chok nachweisen läßt. Alttuberkulin hat auf so präparierte Tiere keine Wirkung, und umgekehrt wird durch Alttuberkulin ebensowenig Empfindlichkeit gegen das wässerige Extrakt hervorgerufen wie gegen Alttuberkulin selbst. Die Infektion mit lebenden Tuberkelbacillen ist nur von sehr geringer Empfindlichkeit gegen das unerhitzte Extrakt begleitet.

Noch in anderen Richtungen unterscheiden sich die Wirkungen des Extraktes von denen des Tuberkulins: die Extraktempfindlichkeit läßt sich wie die Serumanaphylaxie bei den Jungen von extraktempfindlichen Müttern nachweisen, während die Jungen von tuberkulösen oder mit Tuberkulin injizierten Müttern auf Tuberkulin nicht empfindlich sind. Ferner zeigten sich beim Chok durch das Extrakt keine typischen Tuberkulinwirkungen in den tuberkulösen Organen, sondern der Tod erfolgte unter den Symptomen der Serumanaphylaxie. (Lungenblähung.)

## Die Lungentuberkulose der Erwachsenen als allergisches Phänomen. Tertiäres Stadium.

v. Behring sprach als Erster den Gedanken aus, daß die Lungenschwindsucht nicht die Folge einer kurz vorher erworbenen Infektion sei, sondern daß sie Individuen betreffe, die in ihrer Jugend mit Tuberkulose infiziert seien. Er irrte allerdings, wenn er meinte, daß die meisten Säuglinge durch Tuberkelbacillen aus der Kuhmilch intestinal infiziert werden, aber in seiner Auffassung der Lungentuberkulose hat er recht behalten. Die Mehrzahl der Menschen wird in der Kindheit infiziert (Hamburger, Schloßmann), allerdings nicht im 1. Lebensjahre, sondern sukzessive, und nicht intestinal durch die Kuhmilch, sondern von der Lunge aus durch Inhalation tuberkulösen Sputums (Flügge, Albrecht, Ghon). Bei dieser ersten Infektion tritt entweder nur eine lokalisierte Erkrankung mit chronischer Beteiligung der betreffenden Drüsen ein, oder eine Allgemeintuberkulose mit vorwiegendem Ergriffensein der Drüsen und häufigem Endstadium miliarer Tuberkulose. Die typische kavernöse Lungenphthise kommt als Todesursache im ersten Kindesalter fast gar nicht vor, ebensowenig wie sie sich bei der akuten Tuberkulose der Meerschweinchen findet.

Fragen wir uns nun wie bei der Vaccine: Was geschieht, wenn ein auf Tuberkulose allergischer Mensch nochmals mit Tuberkulose infiziert wird? Für kleine Mengen gilt der Grundversuch Kochs; für große wissen wir durch die Tierversuche Arloings, Bails u. a., daß akuter Tod eintreten kann.

„Auch bei der Tuberkulosereinfektion ist dasselbe Tier, das durch große Dosen akut zugrunde geht, imstande, bei kleiner Reinfektion den Prozeß zu lokalisieren und rasch zur Abheilung zu bringen.“[189])

Die sofortige und beschleunigte Reaktionsfähigkeit ist somit auch bei der Tuberkulose eine teleologisch günstige Eigenschaft, da von außen her Reinfektionen mit sehr geringer Bacillenzahl die Regel bilden dürften. In der Natur kommt eine Injektion hoher Dosen von Tuberkelbacillen nicht vor.

Aber nehmen wir an, daß in einem allergischen Individuum eine bronchiale Drüse, durch mechanische Ursachen geöffnet, sich in das Venensystem ergießt. Die Bacillen werden größtenteils in den Lungen abfiltriert werden. Sind die Bacillen ganz vereinzelt, so werden sie abgetötet und verursachen bei ihrer Verdauung eine minimale toxische Reaktion in der Umgebung, wie die Frühreaktion bei Vaccine. Sind sie in größeren Haufen, so werden sie wohl von den Antikörpern angegriffen, aber das Zentrum des Haufens wird nicht getötet, sondern bleibt am Leben und vermehrt sich. In der Umgebung entsteht eine Zone entzündlicher Reaktion, die einen Einschmelzungsprozeß durchmacht.

Diese Erklärung ist für die Lungentuberkulose zu supponieren. Die Lungen sind als Filter (oder als besonders disponiertes Gewebe, Bartel) der sekundären Infektion besonders ausgesetzt; aus den reaktiven Zonen, die die Allergiereaktionen um tuberkulöse Kolonien darstellen, entstehen die Kavernen.

Diese Auffassung der Lungentuberkulose ist kürzlich durch Römer experimentell gestützt worden. Schon früher waren Trudeau[236]) und Baldwin[240]) zu ähnlichen Anschauungen gekommen, da sie bei Reinjektion tuberkulöser Tiere hauptsächlich die Lunge betroffen sahen. Römer injizierte chronisch tuberkulöse Meerschweinchen mit kleinen Mengen von Tuberkelbacillen. Die primäre Tuberkulose wurde durch die Reinfektion kaum beeinflußt, die Tiere starben nach einem Termine, der dem allmählichen Fortschreiten der ersten Infektion entsprach.

Gegenüber der zweiten Infektion zeigte sich aber Resistenz, Allergie: bei ganz kleinen Dosen (die immerhin reichlich genügten, um einem frischen Meerschweine eine tödliche Tuberkulose zu geben) ließ die Zweitinfektion überhaupt keine dauernden Folgen nach sich, bei zehnmal größerer Gabe fanden sich bindegewebige Herde an der Injektionsstelle, Verkäsungen der regionalen Lymphdrüsen und sehr häufig Kavernenbildungen in der Lunge.

Römer ging nun weiter in der Untersuchung, ob solche Kavernenbildung nur durch Reinfektion mit körperfremdem Bacillenmateriale („additionelle Infektion“ v. Behrings) oder auch mit Bacillen eintreten könnten, die schon am selben Organismus gelebt hatten. Er

entnahm tuberkulösen Meerschweinchen eine tuberkulöse Drüse und injizierte eine Emulsion davon subcutan. Wieder zeigte es sich, daß neben unscheinbaren lokalen Veränderungen Kavernenbildung in der Lunge die Folge war. Damit war der Beweis gegeben, daß „metastasierende Autoinfektionen" (Römer) Lungentuberkulose erzeugen können.

Wie kommt nun diese Autoinfektion zustande? Eine Erklärung liegt in der mechanischen Eröffnung einer Lymphdrüse. Eine zweite Möglichkeit ist durch die Existenz anergischer Perioden gegeben, wie ich sie für die Masern nachgewiesen habe. Während der Masern sinkt die Tuberkulinempfindlichkeit für eine Woche auf ein Minimum herab, unter die Reizschwelle der cutanen Reaktion. Wir wissen aus der Erfahrung, daß sich während dieser Zeit die Tuberkulose sehr häufig ausbreitet. Wie sind diese beiden Tatsachen in Einklang zu bringen? Ich stelle mir vor, daß während der Abwesenheit oder der Unwirksamkeit der Antikörper (die durch den Masernprozeß irgendwie absorbiert werden) ein Durchwuchern der Tuberkelbacillen durch die reaktiven Zonen der Tuberkel stattfinden kann. Die herausdringenden Tuberkelbacillen werden nicht abgetötet, sondern gelangen in den Kreislauf und setzen sich an verschiedenen Stellen fest. Nach dem Wiedereintritt der Reaktionsfähigkeit finden die Antikörper eine große Anzahl von neuen Herden vor, die sie entweder nicht überwältigen können (tödlicher Ausgang) oder lokalisieren und mit reaktiven Prozessen umgeben (multiple chronische Tuberkulose).

Ähnliche anergische Perioden können im Gefolge anderer Infektionskrankheiten (Pneumonie, Influenza) vorkommen, vielleicht auch während Zeiten von Unterernährung und während der Schwangerschaft. Es ist auffallend, daß während dieser auch die Zahncaries so oft in akuter Weise zunimmt, ganz ähnlich wie wir im Gefolge der Masern alle möglichen Haut- und Schleimhautaffektionen akut eintreten sehen.

Analog der Lues lassen sich in diesem Sinne bei der Tuberkulose drei Stadien unterscheiden:

Primäre Tuberkulose: Primäraffekt mit Affektion der regionären Lymphdrüsen.

Sekundäre Tuberkulose: In unmittelbarem Anschlusse daran eintretende Allgemeinausbreitung mit verhältnismäßig geringen reaktiven Prozessen.

Tertiäre Tuberkulose: Nach Jahren folgende Ausbreitung mit intensiv reaktiven Prozessen, insbesondere Kavernenbildung.

Bei erster Infektion in gewissen günstigen Altersperioden (etwa dem 6. bis zum 14. Jahr) ist die Erkrankung mit der primären Lokalisation gewöhnlich beendet, während sich der Infektion im ersten Lebensjahre ein tödliches Sekundärstadium anzuschließen pflegt. Andere Individuen kommen mit einem längeren, aber nicht tödlichen Sekundärstadium (Scrofulose) davon.

Alle Individuen, die in ihrer Jugend primäre oder sekundäre tuberkulöse Affektionen durchgemacht haben, sind in der Gefahr, im späteren

Leben in ein tertiäres Stadium zu verfallen, sei es durch Reinfektion von außen oder durch Autoinokulationen, die durch eine mechanische Ursache oder durch eine Periode mangelnder Antikörper ausgelöst sein können.

---

## Rotz.

Bei rotzkranken Tieren erzeugt die Injektion von Extrakten von Rotzbakterien charakteristische lokale und allgemeine Erscheinungen. Helman und Kalning waren die ersten, die die diagnostische Bedeutung dieser Reaktion erkannten. Das von ihnen verwendete Mallein wurde durch Filtration von Glycerinextrakten gewonnen; seither sind noch verschiedene andere Darstellungsweisen des Malleins angegeben worden (Roux und Nocard, de Schweizer und Kilborne, Kresling, Babes). Das Mallein wirkt auch bei nicht Rotzkranken in hohen Dosen giftig, beim Rotzkranken jedoch in ungleich kleineren. Nach Art der Tuberkulinreaktion lassen sich unterscheiden:

1. Temperaturreaktion. 6 bis 12 Stunden nach der Injektion beginnt ein steiler Anstieg, der nach 12 bis 24 Stunden ein Maximum erreicht, und dann lytisch oder pseudokritisch abfällt. Daneben bestehen Allgemeinerscheinungen (Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit) ungefähr entsprechend der Fieberhöhe.

2. Stichreaktion. Nach 6 bis 10 Stunden entsteht im Unterhautzellgewebe eine anfangs scharf umschriebene, derbe, heiße, späterhin mehr diffuse, teigige Geschwulst. Die Hitze und Schmerzhaftigkeit der Geschwulst läßt schon am 2. Tage bedeutend nach, während ihre Dimensionen zuzunehmen fortfahren, bis sie nach 3 bis 8 Tagen vollkommen verschwommen und resorbiert ist.

Wladimiroff hielt schon 1904 die Geschwulstbildung für spezifisch und für einen integrierenden Anteil der Malleinreaktion; sie findet sich bei rotzkranken Pferden auch dann, wenn die Temperatursteigerung mangelhaft war oder ganz ausblieb, sei es, weil eine zu geringe Malleindosis zur Anwendung kam, sei es, weil die Pferde sich bereits an Mallein gewöhnt hatten oder aber schon vor der Injektion fieberten. „Offenbar müssen wir die enorme Flüssigkeitsansammlung um das eingeführte Toxin herum als eine spezifische Abwehrbewegung auffassen, zu der nur der infizierte Organismus befähigt ist; hierfür spricht das Resultat einiger unserer Versuche, die darauf schließen lassen, daß die ins Feld geführte Flüssigkeit befähigt ist, die toxische Wirkung des Malleins zu paralysieren.“ [262])

3. Cutane Reaktion. Vallée hat bei Nachprüfung meiner Tuberkulinversuche an Tieren auch Versuche mit Mallein bei rotzkranken Pferden gemacht; er beschreibt eine 8 Stunden nach der Impfung auftretende, scharf begrenzte, intensive Papelbildung, die rascher verschwindet als eine Tuberkulinreaktion.

Auch beim Menschen ist die cutane Probe mit Mallein von intensiver Lokalreaktion gefolgt. Martel erzielte sie an sich selbst, nachdem er 14 Jahre früher an Rotz gelitten hatte. Kontrollversuche an sechs gesunden Personen fielen negativ aus.

4. Percutane Reaktion. Lignières reibt die rasierte Haut mit einem rauhen Tuche und dann mit Mallein: es entsteht diffuse Schwellung.

5. Nach Schnürer ist die conjunctivale Reaktion am schärfsten ausgeprägt: intensiver eitriger Ausfluß, hochgradige Schwellung der Conjunctiva und der Lider. Sie tritt innerhalb 12 Stunden auf und erreicht ihren Höhepunkt nach 24 Stunden. Er empfiehlt die conjunctivale Probe als erste vorzunehmen; fällt sie positiv aus, sind die Pferde zu töten. Die negativ reagierenden Pferde werden noch subcutan injiziert und auf ihren Agglutinationstiter geprüft. Zu ähnlichen Schlüssen kam de Blieck.

Die Einverleibung des Malleins bei gesunden Tieren bewirkt an sich keine Allergie, das Mallein gleicht hierin vollkommen dem Tuberkulin. Rotzkranke Tiere reagieren nicht auf Tuberkulin.

---

## Aktinomykose.

Auch bei der Aktinomykose ist vorauszusehen, daß cutane und subcutane Applikation von Extrakten allergische Reaktion hervorbringen und daß diese diagnostisch verwertbar sein wird.

Bisher liegen nur Erfahrungen am Kaninchen vor, die darauf schließen lassen, daß die ersten Krankheitserscheinungen nach längerer Inkubationszeit eintreten, und daß eine Reinfektion von sofortiger Reaktion gefolgt ist (Nakayama, Verliac).

---

## Lepra.

Nach den Mitteilungen von de Beurmann und Gougerot hat das Rostsche Leprolin, ein dem Tuberkulin analoger Extrakt aus Leprabacillen, auch dem Tuberkulin analoge Wirkungen bei Leprösen, nämlich Fieber und Herdreaktion. Cutane und conjunctivale Reaktion konnten die Autoren nicht erzielen, wahrscheinlich wegen der Schwäche des Extraktes.

Leprolin und Tuberkulin sind verwandt, ihre Wirkung ist nicht streng spezifisch. So bewirkt das Leprolin auch bei Tuberkulösen Fieber und umgekehrt. Bekannt ist seit langem (Josef, Kaposi usw.), daß auch Herdreaktionen bei Leprösen durch Tuberkulin hervorgerufen werden, wenn auch nach Klingmüller der histologische Befund dieser Herdreaktionen mit demjenigen tuberkulöser Herde nicht identisch ist. Auch die cutane Reaktion mit Tuberkulin ist deutlich vorhanden, wenn sie auf den Lepromen ausgeübt wird (de Beurmann und Gougerot).

---

## Syphilis.

Der nach langer Inkubationszeit eintretende Primäraffekt, die mannigfachen Wellen periodischer Allgemeinerscheinungen, die qualitative Verschiedenheit primärer, sekundärer und tertiärer Bildungen lassen darauf schließen, daß die Syphilis ein dankbares Objekt zum Studium der Allergie abgeben wird.

Bisher liegen außer den Analogieschlüssen Detres[61]) an exakten Daten in dieser Richtung fast nur die Befunde von Finger und Landsteiner[72]) vor, daß bei zweiter Infektion von Affen mit Syphilis die Inkubationszeit verkürzt ist und ferner, daß entgegen der geläufigen These

Syphilitiker aller Stadien nicht „unempfindlich" gegen eine Wiederholung der Infektion sind, sondern mit örtlichen spezifischen Erscheinungen reagieren. Bei tertiär Syphilitischen kann sich die Reaktion nach Injektion syphilitischen Materiales durch ein sofort eintretendes, örtlich umschriebenes, toxisches Erythem äußern.

Finger und Landsteiner erhielten diese Anzeichen einer sofortigen allergischen Reaktion bei der Injektion von syphilitischem Gewebe, das neben einer kleinen Menge Erreger eine ungleich größere Menge von Körpersäften enthielt, die die Konzentration verringern, wenn nicht sogar gegensätzlich wirken.

Sobald es gelingen wird, den Syphiliserreger rein zu züchten und daraus ein Extrakt nach Art des Tuberkulins zu gewinnen, das bloß den Erreger, und zwar in konzentrierter Form enthält, wird sicherlich eine cutane und subcutane Diagnose der Syphilis möglich sein.

Schereschewski versuchte Cutanreaktionen mit Extrakten und Kulturfiltraten seiner Kulturen der Spirochaeta pallida, kam aber zu keinen eindeutigen Resultaten. Allerdings konnte er damit auch keine Impfsyphilis an Tieren erzeugen, sodaß es schon fraglich erscheint, ob man die gezüchteten Spirochaeten als identisch mit dem Syphiliserreger anzusehen hat.

Meirowski an der Neisserschen Klinik fand eine intensive Cutanreaktion der Syphilitiker bei Anwendung von Extrakten aus syphilitischen Foetallebern. Bei weiteren Untersuchungen sah er aber, daß auch Extrakt normaler Lebern bei Syphilitikern und Lupösen ähnliche cutane Entzündungserscheinungen erzeugt, und daß auch Nichtluetiker die Reaktion, wenn auch in geringerem Grade, geben.

---

## Hyphomycetenerkrankungen.

Die zahlreichen Pilzformen, die die verschiedenen Trichophytien der Menschen und der Tiere, sowie den Favus erzeugen, sind in den letzten Jahren von Bloch[38]) auf ihre Immunitätswirkungen untersucht worden. Die Resultate seiner Studien will ich hier zusammenfassen und von meinem Standpunkte aus besprechen.

Bloch führt die Erstinfektion bei Meerschweinchen in der Weise aus, daß er die Spitze eines Wattebauschträgers mit einer kleinen Menge einer Reinkultur eines solchen Pilzes beladet und durch Drehung intensiv in die kurzgeschorene Haut einreibt.

Nach einer Inkubation von 4—6 Tagen, innerhalb der die traumatische Reaktion verschwindet, zeigt sich eine unscheinbare entzündliche Rötung, die in den nächsten Tagen zunimmt. Der Herd wird derb infiltriert und etwas erhaben, am 6.—8. Tage treten die ersten typischen Scutula auf. Diese vermehren sich, wachsen in die Tiefe und in die Peripherie und konfluieren schließlich zu einer zusammenhängenden, bröckeligen, schmutziggelben Platte auf infiltriertem Untergrunde, die mikroskopisch aus einer Unzahl von verschlungenen Pilzfäden besteht. Am 8.—12. Tage ist die Akme der Erkrankung erreicht. Schon nach einigen Tagen tritt spontane Rückbildung ein. Die gelben Scutulamassen fallen in großen Partikeln ab und mit ihnen die Pilzelemente.

Es entsteht ein Geschwür, das sich bald überhäutet; nach 3 bis 4 Wochen bildet der Herd nur noch eine glatte haarlose Stelle, die oft noch einen peripheren Schuppenkranz und einige entzündliche Knötchen aufweist. Ganz analog ist der Verlauf bei Kaninchen.

Wenn man einige Wochen nach der Erstinfektion die Tiere nochmals an einer beliebigen Hautstelle impft, so zeigen sich nach Ablauf der traumatischen Reaktion keine spezifischen Veränderungen.

Das Bild der Erstinfektion erinnert in seinem zeitlichen Ablaufe sehr an die Kuhpockenimpfung: vollkommene Latenz durch mehrere Tage, allmähliches Anwachsen einer lokalen entzündlichen Erkrankung, Akme am 8.—12. Tage mit nachfolgender spontaner Involution. Auch die anscheinend völlige Unempfindlichkeit entspricht den Resultaten der Wiederimpfung nach so kurzem Intervalle: die Menge der eingebrachten Bakterien genügt nicht, um eine toxische Reaktion zu geben, die stärker ist als die traumatische.

Bloch führte auch mehrfach Erstinfektionen am Menschen aus.

Dr. G. Impfung mit Maltoseagarkultur. Am 5. Tage zeigte sich leichte Rötung. 6. Tag: Impfstelle erhaben, leicht schuppend. 8. Tag: Herd bedeutend größer, infiltriert, einige typische schwefelgelbe Scutula tragend. 12. Tag: Infiltration noch stärker, Scutula konfluieren.

Der weitere Verlauf bestand nicht in einem kritischen Rückgange, wie beim Meerschweinchen: die Entzündungserscheinungen nahmen bedeutend zu, es entstand eine kerion-celsi-artige Affektion, die erst nach 2 Monaten zu heilen begann.

Der Ausgang in den anderen 3 Fällen war gutartiger; es entstanden keine so tiefen Läsionen. Bei der Reinfektion zeigte der eine von Bloch mitgeteilte Fall eine „beschleunigte Reaktion".

Dr. R., $4^1/_2$ Monate vorher mit Trichophytin geimpft, leichte Affektion. 2. Tag: schwache Rötung. 4. Tag: deutlich gerötet, leicht erhaben. 6. Tag: deutlich gerötete papulöse Effloreszenz. 7. Tag: Papula sehr stark gerötet, ziemlich infiltriert, schuppend. 8. Tag: Lamellöse Schuppung. 12. Tag: Infiltrate und Rötung zurückgegangen. Keine Pilze nachzuweisen.

Während der gleichzeitig geimpfte, unvorbehandelte Dr. G. erst am 5. Tage Rötung aufweist, zeigt sich diese hier schon am 2. Tage, und das Maximum ist am 7. Tage erreicht, gegen den 12. Tag des Erstimpflings.

Zur Erklärung dieser beschleunigten Reaktion ist in Analogie zur Vaccine anzunehmen, daß die Erreger nicht sämtlich unmittelbar vernichtet wurden, sondern daß ein kleiner Teil sich weiter vermehrte und erst den „beschleunigt nachgebildeten Antikörpern" erlag.

In bezug auf das Entstehen einer chronischen Erkrankung trotz der Antikörperbildung haben wir den Vergleich mit der Tuberkulose: die Trichophyten scheinen beim Menschen trotz der gleichzeitigen Existenz der Antikörper sich weiter erhalten zu können ebenso wie die Tuberkelbacillen. Dagegen sind beim Meerschwein und Kaninchen die Antikörper so kräftig, daß sie die Mikroorganismen kritisch abtöten, analog der Vaccine des Menschen.

Allergische Reaktionen auf Extrakte der Pilze. Schon Neisser-Plato (1902) und Truffi (1904) hatten nach Analogie der Tuberkulinreaktion durch subcutane Injektion von Pilzpreßsaft und Kulturfiltraten bei Trichophytiekranken spezifische Reaktionen (Fieber, Allgemeinerscheinungen) hervorgerufen.

Bloch hat nun mit Filtraten aus Bouillonkulturen auch Cutanreaktion nach Art der cutanen Tuberkulinreaktion bewirkt.

„Die Impfung geschah nach den von v. Pirquet angegebenen Regeln mit dem unverdünnten Trichophytin. Frühestens nach 4, meist aber nach 12 bis 28 Stunden zeigt sich die Reaktion in Form einer flachen, linsen- bis erbsengroßen geröteten Papel, die heftiges Jucken verursacht. Die Papel vergrößert sich in den folgenden 24 Stunden noch etwas und bildet sich in den folgenden Tagen langsam zurück, bleibt aber manchmal längere Zeit bestehen."

Sehr wichtig ist der Versuch Blochs über das zeitliche Auftreten der cutanen Trichophytinreaktion im Verlaufe einer Erstinfektion.

Nach der Infektion wurde täglich eine Impfstelle mit Trichophytin gemacht. Diese Impfungen blieben bis zum 6. Tage negativ, die Impfung des 7. Tages ergab eine kleine, ca. 3 mm durchmessende Papel; an den folgenden Tagen wurden die Papeln sukzessive größer, um mit einem Durchmesser von 10 mm ihr Maximum zu erreichen.

Diese Versuche bringen nochmals eine vollständige Analogie zur Vaccine, wo ich durch sukzessive tägliche Nachimpfung zeigen konnte, daß die „Frühreaktion" um dieselbe Zeit zum erstenmal auftritt, wo nach dem Ablaufe einer „normalzeitigen Inkubationszeit" die Allgemeinerscheinungen und die lokale Areabildung einsetzen.

Die Cutanreaktion ist auch bei Trichophytie durch lange Zeit positiv. Bloch erhielt an sich selbst $2^1/_2$ Jahre nach Ablauf einer experimentellen Trichophytie eine starke Reaktion. Die Intensität der Allergie scheint um so größer zu sein, je tiefere Herde im Verlaufe der Erkrankung gesetzt wurden. Bei ganz oberflächlichen Prozessen war die Reaktion sehr schwach ausgebildet.

In bezug auf die verschiedenen Pilzstämme bestehen ebensowenig scharfe Unterschiede zwischen den aus ihnen gewonnenen Trichophytinen, wie zwischen den aus humanen und bovinen Tuberkelbacillen gewonnenen Tuberkulinen. Die mit Trichophytonarten infizierten Menschen reagieren auch auf Extrakte von Mikrosporon und Achorion. Dem entspricht, daß bei Versuchstieren die Haut gegen Infektion mit diesen verwandten Arten Immunität zeigt. Cutane Reaktion mit Extrakten konnte Bloch bei Versuchstieren nicht erzeugen.

Sehr interessant und vollkommen neu — bisher auch ohne Analogie — ist der Versuch, den Bloch durch Übertragung von allergischen Hautstücken machte.

Dr. Bloch selbst zeigte $2^1/_2$ Jahre nach artifizieller Trichophytie noch sehr intensive Cutanreaktion mit Trichophytin. Er nahm nun Oberhaut von seinem Arme und transplantierte sie auf das Ulcus cruris eines Patienten, der auf Trichophytin nicht reagierte. 10 Tage nach der Transplantation wurde an der sehr gut angewachsenen Haut eine Impfung mit Trichophytin ausgeführt.

Es trat keine Papel auf, sondern eine Nekrose der transplantierten Zellschicht von ca. 7 mm Durchmesser: die Stelle nahm nach 1—2 Tagen ein schmutzig weißes Aussehen an und wurde durch unter ihr sich ansammelnde seröse Flüssigkeit etwas emporgehoben.

Diese Nekrose — falls sie dem Trichophytin zuzuschreiben ist — würde, wie Bloch mit Recht sagt, nur durch eine celluläre Allergie erklärt werden können und würde gegen die Auffassung von Kreibich und Moro zu verwerten sein,

welche eine Intervention des sympathischen Nervensystems zur Entstehung der Hauteffloreszenzen für notwendig halten.

Amberg studierte die cutane Reaktion mit dem Blochschen Trichophytin genauer[2]) und wies eine fast vollständige Analogie mit der cutanen Tuberkulinreaktion nach. Die Reaktionsfähigkeit auf Trichophytin zeigt dieselben quantitativen Gesetze wie jene, sie bleibt lange Zeit nach dem Ablaufe der akuten Erkrankung bestehen.

Sporotrichose.

Pautrier und Lutembacher[163]) geben an, daß sie mit einem Extrakt von Sporotrichum Beurmanni bei zwei Sporotrichosekranken durch subcutane Injektion Fieber und Stichreaktion hervorgerufen hatten, während von 14 Kontrollfällen nur 2 eine leichte Reaktion ergaben.

---

## Typhus.

Wolff-Eisner[268]) verficht seit langer Zeit auf Grund der Pfeifferschen Endotoxinlehre den Satz, daß die Typhussymptome als Wirkung von Endotoxinen aufzufassen und mit der Überempfindlichkeit gegen Organ- wie Serumeiweiß sowie gegen Pollen auf eine Stufe zu stellen sind. Klinische Tatsachen der Allergie sind also wohl bei diesem Krankheitsbilde unbedingt zu erwerten, aber noch wenig bekannt.

Schick[222]) glaubt auch beim Typhus eine dem Scharlach analoge Dispositionsperiode für Rezidive zu erkennen, die durch Überempfindlichkeit zu erklären sei.

Chantemesse[49]) fand in Analogie zur conjunctivalen Tuberkulinreaktion auch bei Typhus charakteristische Entzündungserscheinungen an der Conjunctiva, die noch früher eintreten sollen als die Agglutinationskraft des Serums. Kraus[118]), der die Chantemesseschen Versuche nachprüfte, glaubt an keine brauchbare Spezifität dieser Reaktion, da auch Gesunde sie in geringem Grade geben, und da auch andere Bakterienextrakte beim Typhösen ähnliche Erscheinungen hervorrufen. Während er gar keine deutliche Cutanreaktion auftreten sah, gibt Zupnik[272]) an, daß die cutane Reaktion wohl, die conjunctivale aber nicht verwendbar sei.

Meine eigenen Versuche ergaben, daß Typhustoxin auch auf der Haut gesunder Personen und speziell auf der Haut von Säuglingen, bei denen eine aktive Allergie ausgeschlossen ist, Frühreaktion in Form unscharf begrenzter, wenig erhabener Papeln hervorbringt. Typhusrekonvaleszenten reagieren im allgemeinen stärker, aber es besteht höchstens ein quantitativer Unterschied. Eine diagnostische Verwertung der qualitativen Reaktion wie bei der Tuberkulose ist also bei Typhus nicht durchführbar.

---

## Diphtherie.

Zu den ersten Befunden der Überempfindlichkeit gehörten die Erfahrungen Behrings an den Pferden, die trotz hoher antitoxischer Immunität einer Injektion von Toxin erlagen. Hier ist jedenfalls Überempfindlichkeit und Immunität in exquisiter Weise verbunden. Es wird sich bei genauerem Studium sicher für den klinischen Begriff der Allergie auch hier ein reiches Fundfeld ergeben, da z. B. die Beobachtung, die Wassermann[249]) bei Besprechung des Wesens der Entzündung bringt, das Bestehen von Allergie erweist.

„So sehen wir bei Meerschweinchen, denen wir nur einen gewissen Grad von Immunität, nicht einen vollständigen Schutz gegen Diphtherie mittels Antitoxin gegeben haben, nunmehr unter dem Einflusse des Diphtheriegiftes an der Injektionsstelle eine mächtige lokale Entzündung entstehen, die sich alsdann demarkiert und zur Nekrose der betreffenden Gewebepartie mit Überleben des Tieres führt, während ein normales Meerschweinchen bei der gleichen Dose Diphtheriegift fast keine lokale Reaktion am Orte der Injektion zeigt, sondern rasch unter den allgemeinen Wirkungen des Giftes zugrunde geht."

Zeitliche Allergie ist hier nicht nachweisbar, da die Wirkung bei vorbehandelten und unvorbehandelten Tieren rasch eintritt, wohl aber die qualitative und quantitative; qualitativ: das unvorbehandelte Tier zeigt allgemeine Vergiftung; das vorbehandelte lokale Entzündungserscheinung. Quantitativ: lokale Überempfindlichkeit bei allgemeiner Unterempfindlichkeit.

In diesem Falle handelt es sich um passive, durch das antitoxische Serum vermittelte Allergie; es gibt aber bei der Diphtherie auch aktive Allergie: bei Injektion von Diphtheriebacillenleibern entsteht regelmäßig Überempfindlichkeit (Rist).

Auf Grundlage der cutanen Tuberkulinreaktion hat Schick[223]) die cutanen Reaktionen auf Diphtherietoxin untersucht. Er kommt zu dem Schlusse, daß die diphtherische Reaktionsfähigkeit eine primäre ist und sich wesentlich von der tuberkulösen unterscheidet. Von größter Bedeutung ist, daß sich die Reaktion durch Zusatz von Antitoxin zum Toxin sowie durch vorhergehende Injektion des Antitoxins unterdrücken läßt, was Schick zu einer Auswertungsmethode des Diphtherieserums am Menschen selbst verwendet (1908).

Römer[207]) hat im letzten Jahre (1909) die intracutane Methode, ähnlich wie Schick die cutane, bei Meerschweinchen zur praktischen Wertbemessung angegeben und damit sehr zufriedenstellende Erfolge erzielt.

Die menschliche Zelle reagiert auf das Diphtherietoxin unmittelbar, ohne Vermittlung eines verdauenden Ergins; und dieses Toxin bewirkt die Bildung eines echten Antitoxins, das die weitere Reaktionsfähigkeit vermindert. Aber daneben gehen anaphylaktische Prozesse jedenfalls für die Bakterienleiber vor sich. Wie die Überempfindlichkeit nach Toxininjektionen aufzufassen ist, ist noch ganz unklar.

Angina. Nach Moro[148]) verläuft die Angina beim Säugling ganz anders als beim älteren Kinde und beim Erwachsenen. Man sieht kleine, rein weiße, stecknadelkopfgroße Punkte auf blassen, kaum geschwollenen Tonsillen durch mehrere Wochen bestehen. Daran schließt sich fast regelmäßig eine Bronchitis, die Temperatur ist meist erhöht. In späteren Jahren, möglicherweise als Allergie gegen die Erreger der Angina bei Reinfektion, kommt erst das typische Bild des gewöhnlichen Angina zustande, „eine von steilem Temperaturanstieg eingeleitete, rasch zunehmende Schwellung und Entzündung der Tonsillen mit vorwiegend leukocytärer Exsudation".

Sehr wichtig wäre es auch hier, die Inkubationszeit der ersten Krankheitserscheinungen und der allergischen Symptome nach Reinfektion festzustellen.

## Scharlach.

In ganz anderer Weise als bei Rotz und Syphilis findet sich bei Scharlach ein Zeichen von Allergie. Schon seit langer Zeit ist es bekannt, daß die Nephritis nach Scharlach gewöhnlich in der 3. Woche eintritt, und keine der bisherigen Hypothesen konnte für diesen Termin eine einigermaßen befriedigende Erklärung geben. B. Schick[222]) hat zwei Tatsachen gefunden, die auf die Genese der Scharlachnephritis ein neues Licht werfen.

1. Die Nephritis ist nur eine der typischen Nachkrankheiten. Mit ihr äquivalent und häufig innig verbunden sind Lymphadenitiden in den regionären Drüsen des Scharlach-Primäraffektes, charakteristische Fieberzacken ohne klinischen Befund, und endlich, das wichtigste, echte Scharlachrezidive.

2. Alle diese Erkrankungen haben das Gemeinsame, daß sie nur in einer gewissen Zeit nach dem Beginne des Scharlachs eintreten, in einer „Dispositionsperiode", die am Ende der 2. Woche beginnt, in der 3. Woche ihr Maximum erreicht und mit der 6. Woche endet.

Die von Schick beobachteten Fälle verteilten sich folgendermaßen auf die einzelnen Wochen nach Scharlachbeginn:

| | Woche | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1. | 2. | 3 | 4. | 5. | 6. | 7 |
| Lymphadenitis . . . . . . | — | 2 | 37 | 22 | 6 | 1 | — |
| Nephritis . . . . . . . . . | — | 2 | 18 | 7 | 3 | 3 | — |
| Postscarlatinöses Fieber. . . | — | 1 | 20 | 9 | 2 | 1 | — |
| Scharlach-Rezidive . . . . | — | 1 | 3 | 6 | 2 | 1 | — |
| | | 6 | 78 | 44 | 13 | 6 | |

Wenn typische Rezidive dieselben zeitlichen Gesetze befolgen wie die anderen Nachkrankheiten, so ist es wahrscheinlich, daß diese als analoge Vorgänge, als lokale Rezidive, als Wiederholung des Krankheitsmomentes aufzufassen sind; Schick spricht die Vermutung aus, daß Erreger des Scharlachs im Organismus zurückbleiben und in der Dispositionsperiode, die mit einer Überempfindlichkeit des Organismus erklärt werden kann, neuerlich infektiöse bzw. toxische Wirkungen entfalten.

# Allgemeiner Teil.

## Zusammenfassung.

In einer langen Reihe haben wir alle Krankheiten an uns vorüberziehen lassen, die bisher zum Studium allergischer Phänomene Veranlassung gegeben haben. Wir wollen jetzt das zusammenfassen, was sich an Gemeinsamem in diesen Symptomkomplexen geboten hat.

Unser Gesichtspunkt war, wie der Titel dieses Aufsatzes sagt, die Allergie, die Veränderung der Reaktionsfähigkeit; und dieser Gesichtspunkt bedingte, daß wir zunächst bekannte Tatsachen von einer anderen Seite her untersuchten, als es bisher geschehcn war. Die Immunitätsforschung war bisher von dem Zwecke ausgegangen, den Schutz des Körpers durch eine früher überstandene Erkrankung zu ermitteln und diesen Schutz auf mikroskopische, chemische oder physikalische Weise zu erklären. Unser Standpunkt brachte es mit sich, daß wir unser Hauptaugenmerk auf die klinischen Veränderungen der Reaktion legten ohne Rücksicht, ob sich darin ein Schutz des Organismus aussprach, oder ob andere Verhältnisse zutage traten.

Zum Teile betrachteten wir alte Tatsachen in neuem Licht, zum anderen Teile aber kamen eben durch diese Forschungsweise neue Phänomene zutage, die wir hauptsächlich nach klinischer Richtung zu analysieren trachteten.

Das Schema, das wir an alle Krankheiten anlegten, war die theoretische Einteilung des Allergiebegriffes, der veränderten Reaktionsfähigkeit nach Zeit, Quantität und Qualität. Zu diesem Zwecke hatten wir zuerst zu bestimmen, wie sich die *ersten Wirkungen eines Krankheitserregers* verhalten.

Der Ausgangspunkt unserer Betrachtungen war das zeitliche Eintreten der Krankheitserscheinungen nach erster und wiederholter Einführung der pathogenen Substanz. Bei Studien der ersten Reaktion ließcn wir einige Erkrankungen beiseite, die wie Diphtherie oder

Scharlach, keine typische Inkubationszeit aufweisen, und beschäftigten uns mit jenen Prozessen, denen eine zeitliche Gemeinsamkeit in diesem Punkte eigen ist. Wir fanden erstens, daß eine Inkubationszeit von 8—12 Tagen nach der ersten Einführung des Krankheitserregers sowohl bei einer Anzahl spontaner Infektionskrankheiten vorkommt, wie Blattern, Masern, Varizellen, Keuchhusten und anderen mehr, und daß sie zweitens auch bei einer künstlichen Infektion, der Kuhpockenimpfung, in klarer Weise zu konstatieren ist. Wir fanden drittens, daß dasselbe zeitliche Intervall bei einer Krankheit ganz anderer Art beobachtet wird, bei der Serumkrankheit, den fieberhaften, allgemeinen Erscheinungen nach Injektion von Pferdeserum bei Menschen. Viertens konstatierten wir, daß eine gleiche Inkubationszeit eintritt, bevor Antikörper nach Injektion artfremden Serums gebildet werden, und endlich fünftens sahen wir, daß eine ebensolche Inkubationszeit nach der Injektion verschiedenartiger Eiweißkörper bei Tieren verstreicht, bevor eine Überempfindlichkeit gegen die Wiederholung desselben Eingriffs zustande kommt.

Bei der zeitlichen Allergie unterschieden wir zwei Gruppen, die sofortige und die beschleunigte Reaktion. Wir fanden, daß bei der zweiten Einführung dieselben körperfremden Substanzen schon innerhalb 24 Stunden Krankheitssymptome hervorrufen, wenn diese zweite Einführung in einer bestimmten Zeit nach der ersten Infektion oder Intoxikation ausgeübt wird. Diese „sofortige Reaktion" zeigt sich besonders scharf, wenn der Krankheitserreger intravenös oder intraperitoneal einverleibt wird. Sie äußert sich dann in Allgemeinerscheinungen, die den sofortigen Tod des Versuchtiers nach sich ziehen können. Zu derselben zeitlichen Gruppe gehört ferner die lokale entzündliche Reaktion, die durch subcutane Injektion durch cutane Impfung, durch Applikation auf Haut oder Schleimhaut hervorgerufen wird.

Die zweite Gruppe der zeitlichen Reaktionsfähigkeit bilden jene Symptome, die 4—7 Tage nach der zweiten Einführung des Krankheitserregers zustande kommen. Diese „beschleunigte Reaktion" wurde nach Seruminjektion beim Menschen und nach Revaccination gefunden, wenn ein Intervall von mehreren Monaten oder Jahren seit der ersten Einverleibung verflossen war. Diesen Erscheinungen war ein Ergebnis der Antikörperlehre parallel: Das Auftreten von präcipitierenden Antikörpern nach 4—7 Tagen in solchen Tieren, die längere Zeit vorher Präcipitin gehabt, aber dasselbe wieder aus ihrem Blute verloren hatten.

Von der quantitativen Veränderung der Reaktionsfähigkeit studierten wir hauptsächlich die erhöhte Reaktionsfähigkeit: die Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie, die immer dann zutage trat, wenn wir größere Mengen des Krankheitserregers zum zweitenmal in das Innere des Körpers brachten, während bei der zweiten Infektion mit minimalen Bakterienmengen die Reaktion sich als vermindert erwies.

| | | Erste Reaktion nach Inkubationszeit von 8—12 Tagen. Erscheinen | | Veränderte Reaktionsfähigkeit (Allergie) | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Inkubationszeit von 4-7 Tagen | Keine Inkubationszeit. Sofortige Reaktion erzeugt durch | | | | | | | | | Übertragung der Allergie | Unterdrückung der Allergie |
| | | | | | Injektion | | | | Impfung | | | Applikation | | | |
| | | | | | intravenös | subkutanes Gewebe | | | äußere Haut | | | Schleimhaut | | | |
| | | der Krankheit | der Allergie | (Beschleunigte Reaktion) | Allgemeine Reaktion | | Herdreaktion | lokale (Stich-) Reaktion | intracutan | cutan | percutan | Conjunctiva | Intestinal tract | (passive Allergie) | (Anergie) |
| Serumkrankheit | Mensch | 1903 v. Pirquet u. Schick | | | | 1903 v. Pirquet u. Schick | | 1903 v. Pirquet u. Schick | | | | | | | |
| | Kaninchen | | 1905 v. Pirquet u. Schick | | 1903 Arthus | | | 1903 Arthus | 1910 Knox, Moß u. Brown | | | | | 1905 v. Pirquet u. Schick 07 Nicolle | 1907 Nicolle 1907 Besredtka |
| | Meerschwein | | 1906 Rosenau u. Anderson | | 1906 Otto 1906 Rosenau u. Anderson | 1903 Th. Smith | | 1908 Lewis | | | | | | 1907 Otto | 1907 Otto |
| Urticaria | Mensch | | 08 Wechselmann | | | | | | | 09 H. L. Smith | Klinische Erfahrung | | 06 Wolff-Eisner | 1909 Bruck | |
| Heufieber | Mensch | | | | | 1903 Dunbar | | | | | | 1873 Blackley 04 Wolff-Eisner | | | |
| Vaccine | Mensch | Jenner | 1903-07 v. Pirquet | | | 1906 Knoepfelmacher | | | | 1903 v. Pirquet | | | | | |
| Tuberkulose | Mensch | | | | 1891 Robert Koch | | | 91 Epstein 1892 Escherich | 1908 Mendel | 1907 v. Pirquet | 1907 Moro | 07 Wolff-Eisner Calmette | Freymuth | | 1908 Hamburger |
| | Rind | 1908 Römer | | (1909 Römer) | 1891 Robert Koch | | | | 1908 Mantoux | 1907 Vallée | 1907 Lignières | 1907 Vallée | | | 1907 Vallée |
| | Kaninchen u. Meerschwein | | 1902 Preisich u. Heim | | 1891 Robert Koch | | | | 1907 Römer | | | | | 09 Yamamouchi Bauer Helmholz | |
| Rotz | Mensch u. Pferd | | | | 1891 Helman u. Kalning | | | 07 Wladimiroff | | 07 Vallée Martel | 1907 Schnürer | | | | |
| Lepra | Mensch | | | | | 07 de Beurmann u. Gougerot | | | | | | | | | |
| Syphilis | Mensch | Klinische Erfahrung | | | | | | 06 Finger u. Landsteiner | | | | | | | |
| Trichophytie | Mensch u. Meerschwein | 1909 Bloch | | (1909 Bloch) | | 1902 Plato | | | | 1909 Bloch | | | | | |

Als qualitative Veränderung der Reaktionsfähigkeit beobachteten wir hauptsächlich die lokalen Phänomene nach der zweiten Einverleibung im Gegensatze zu Allgemeinerscheinungen bei der ersten Krankheit.

Außer diesen Ergebnissen der direkten Analyse im Sinne des Allergiebegriffes wurden wir noch mit zwei Phänomenen bekannt, der Übertragung der Allergie und der Unterdrückung der Allergie. Die Übertragung der Allergie (passive Allergie, passive Anaphylaxie) gelang dadurch, daß das Blut eines Tieres mit veränderter Reaktionsfähigkeit einem anderen Tiere übermittelt wurde, sei es durch Injektion des Serums oder durch parabiotische Vereinigung. Das zweite Tier erwies sich hierauf in ähnlicher Weise allergisch wie das erste. Die Unterdrückung der Allergie (Anergie, Antianaphylaxie) gelang durch die Injektion großer Dosen des Krankheitserregers; wenn das Versuchstier die unmittelbaren Folgen der Injektion überstanden hatte, war es für eine gewisse Zeit reaktionslos gegen eine weitere Einführung derselben pathogenen Substanz.

In der vorstehenden Tafel (S. 69) sind die eben besprochenen Phänomene und die Krankheitsgruppen wiedergegeben. Die Rubriken enthalten den Autor, der zuerst die betreffende Beobachtung machte, und das Jahr, in dem seine diesbezügliche Veröffentlichung erfolgte.

---

## Theorie der Allergie.

Ich verlasse nunmehr die objektive Darstellung, um zu einer subjektiven Erklärung der Phänomene überzugehen. Ich möchte betonen, daß die Ausführungen dieses Kapitels nur zum kleinen Teile als sicher gewonnene Fakta aufzufassen sind, und daß speziell die Abbildungen, an denen ich meine Ansichten erkläre, auf keine quantitative Richtigkeit Anspruch machen. Sie sollen nur als graphisches Mittel dienen, um mich verständlich zu machen.

Die bisherige Auffassungsweise der Inkubationszeit war die folgende: Der Infektionserreger wird in sehr kleinen Mengen vom Körper aufgenommen. Der Mikroorganismus wächst dann allmählich durch Teilung oder Sprossung, und beginnt Gifte in den Stoffwechsel abzugeben. Anfangs empfindet der Organismus die geringen Giftmengen nicht; die klinischen Erscheinungen setzen erst dann ein, wenn die Menge des Infektionserregers oder seiner Gifte eine bestimmte Reizschwelle erreicht hat. Ein typisches Beispiel für diese Auffassung gebe ich in Abb. 10 als das Schema einer Diphtherieinfektion.

Wir sehen hier die Zeit in Tagen in der oberen Grundlinie. Auf der zweiten Grundlinie ist zunächst mit horizontaler Schraffierung die Entwicklung der Bakterien angedeutet und darüber in schrägen Schraffen die Ausscheidung des Toxins. Auf der untersten Grundlinie ist die Wirkung des Toxins in denselben schrägen Schraffen dargestellt. Ein

wenig über der Grundlinie liegt die Schwelle der klinischen Beobachtung; im vorliegenden Schema wird sie nach 8 Tagen erreicht, die Inkubationszeit bis zum Auftreten deutlicher Symptome würde mithin in diesem Falle von Diphtherie 8 Tage gebraucht haben.

Die Beendigung der Krankheit war nach den älteren Anschauungen Pasteurs als ein Erschöpfen des Nährbodens aufgefaßt worden. Seit der Kenntnis der Antitoxine haben wir jedoch gelernt uns vorzustellen, daß die Krankheitssymptome durch Antikörper unterdrückt werden. Diese sind in der obigen Abbildung unter der zweiten Grundlinie dargestellt.

Die vorliegende Auffassung ist für die Diphtherie vollkommen berechtigt. Es lag aber ein Fehler darin, die an der Diphtherie und Tetanus gewonnenen Erfahrungen auf alle anderen Krankheiten zu übertragen.

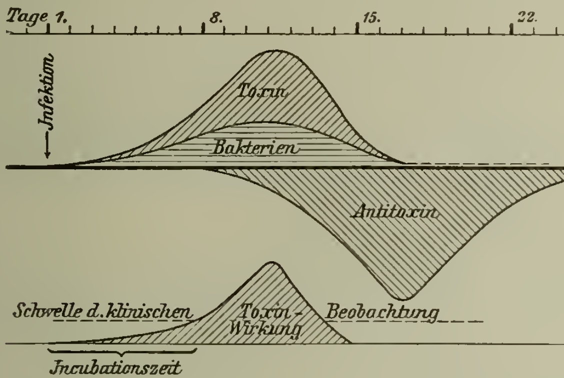



Abb. 10. Diphtherieerkrankung.

Wie ich schon in der Einleitung erwähnt habe, war es diese Erkenntnis, daß die bisherige Vorstellung der Inkubationszeit auf die Serumkrankheit nicht anwendbar ist, die mich dazu führte, die vorliegenden Studien zu machen. Es war schon die erste Serumkrankheit, die nach einer Zeit von 8—12 Tagen auftritt, in diesem Sinne nicht verständlich: eine Vermehrung von Infektionserregern bis zu einer gewissen Reizschwelle konnte hier nicht angenommen werden, da man eine sterile Substanz injiziert, und da diese Substanz schon 24 Stunden nach der Injektion ihre größte Konzentration im Körper besitzt. Noch weniger aber war es mit der früheren Vorstellung der Inkubationszeit in Einklang zu bringen, daß die zweite Injektion schon innerhalb 24 Stunden Symptome hervorruft. Es war klar, daß sich zwischen der ersten und zweiten Injektion im Organismus ein Wechsel vollzogen haben müsse, der eine Veränderung der Reaktionsfähigkeit bedingte; und ich stellte mir vor, daß der Grund derselben die Bildung von Antikörpern wäre, Antikörpern, die das Serum in einer Weise abbauen, daß die Abbauprodukte toxische Wirkungen entfalten. Nach der ersten Injektion braucht es 8—12 Tage, bis die Antikörper eintreten — daher die späte

Erkrankung —, bei der zweiten Injektion sind die Antikörper schon vorhanden, das fremde Serum kann sofort abgebaut werden und dadurch toxisch wirken.

Zum besseren Verständnis dieser Theorie möchte ich einen Vergleich bringen, der dem Praktiker näher liegt als die Serumkrankheit:

Nehmen wir an, daß ein Mensch ein unlösliches Quecksilbersalz schluckt, das im Magendarmkanal nicht zersetzt wird; es wird den Körper allmählich wieder verlassen, ohne irgend eine giftige Wirkung auszuüben. Nun hätte aber der Organismus die Eigenschaft, durch den Kontakt mit diesem Salze im Verlaufe von 8 Tagen eine Änderung des Magensaftes in dem Sinne zu erfahren, daß jetzt mit dem Magensaft ein chemischer Körper sezerniert wird, der das Quecksilbersalz löst. Der Teil des Salzes, der nach 8 Tagen noch irgendwo im Verdauungskanal zurückgeblieben ist, wird jetzt gelöst und resorbiert. Jetzt kann es giftig wirken, entweder dadurch, daß das gelöste Salz als solches ein Gift darstellt oder dadurch, daß die Verbindung zwischen dem Quecksilbersalz und dem Magensekrete giftig ist. Die Vergiftungserscheinungen, die hier nach 8 Tagen einsetzen, wären ein Analogon der Serumkrankheit nach erster Injektion von Pferdeserum.

Eine Woche später enthält der Magensaft noch solche Lösungskörper; wenn ich jetzt wieder Quecksilbersalz eingebe, so wird es sofort gelöst, resorbiert, und wirkt viel schneller und viel giftiger als die erste Dosis, weil die ganze Menge zur Resorption kommt. Dies ist das Analogon zur sofortigen Reaktion und zur Überempfindlichkeit nach der zweiten Injektion.

Nehmen wir nun nochmals den Verdauungskanal zur Erklärung der Vorstellung für die Infektionskrankheiten. Wir geben einem Menschen Milch zu trinken, die eine kleine Menge sehr widerstandsfähiger Bakterien enthält, die durch keinen der Magen- und Darmsäfte angegriffen werden. Diese Bakterien siedeln sich in den Falten und Krypten des Darmkanales an und bilden überall Kolonien. Nun hätte aber der Organismus wieder die Fähigkeit, auf den Reiz der Bakterien ein Ferment abzusondern, das diesen Eindringlingen angepaßt ist. Sobald nach 8 Tagen die Fermentwirkung eintritt, erfolgt Verdauung, Resorption, Krankheitserscheinung. Wenn die Fermente imstande sind, die Bakterienhüllen aufzuschließen, so werden dabei gleichzeitig die ganzen Kolonien zugrunde gehen, und die Krankheit ist in kürzester Zeit beendigt. Wenn aber die Fermente dies nicht vermögen, sondern nur die Stoffwechselprodukte oder abgestorbene Bakterien anzugreifen imstande sind, so wird Resorption und Krankheit nicht so heftig einsetzen, aber dafür andauern.

Das erste Beispiel entspricht den akuten Infektionskrankheiten, insbesondere der Vaccine, das zweite der chronischen Infektion und speziell der Tuberkulose. In beiden Fällen ist wieder die

Frage offen gelassen, ob das Toxin oder Endotoxin, wie früher das Quecksilbersalz, als solches giftig wirkt, oder ob die Verbindung dieser Giftstoffe mit dem Fermente für den Organismus schädlich ist (Apotoxin, Anaphylatoxin).

Ich komme nunmehr dazu, meine Anschauungen an einer Reihe schematischer Abbildungen zu erläutern. Wie in Abb. 10 bedeutet die oberste Grundlinie die Zeit in Tagen, die zweite Grundlinie stellt über dem Strich das Antigen dar (Allergen), unter dem Strich den Antikörper (Ergin), und auf der dritten Grundlinie sind die Wirkungen der toxischen Körper auf den Organismus dargestellt. Das Allergen ist horizontal schraffiert, der Antikörper vertikal. Der sekundär toxische Körper (Apotoxin) auf der dritten Grundlinie ist horizontal und vertikal

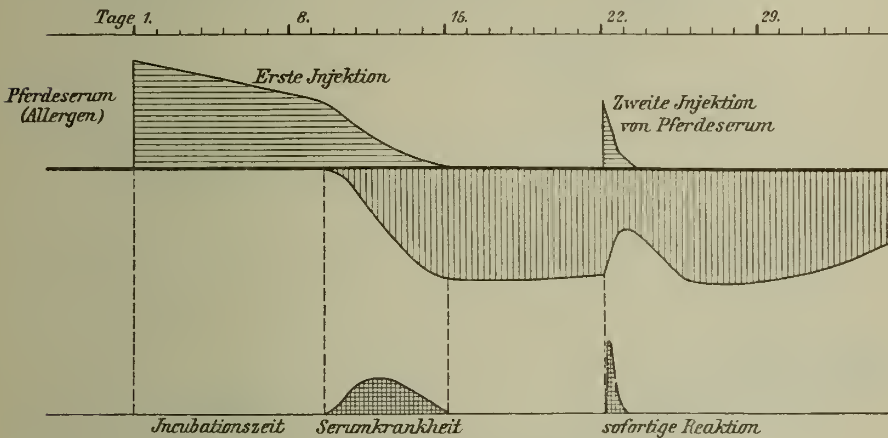



Abb. 11. Pferdeserum beim Menschen.

schraffiert, um anzudeuten, daß er aus dem Zusammentreffen von Allergen und Ergin resultieren.

Am ersten Tage (Abb. 11) wird eine Injektion von Pferdeserum gemacht. Am 9. Tage tritt die Antikörperbildung ein. Infolgedessen erscheint die erste Serumkrankheit nach einer Inkubationszeit von 9 Tagen. Bevor der Antikörpergehalt des Organismus sich noch vermindert hat, wird am 22. Tage wieder Pferdeserum injiziert; dieses tritt sofort mit dem Antikörper in Wechselwirkung, Apotoxin wird gebildet und bedingt eine sofortige Reaktion von kürzerer Dauer, aber größerer Intensität als die erste Reaktion.

Wenn wir bei Kaninchen oder Meerschweinchen Pferdeserum oder Rinderserum injizieren (Abb. 12), so sehen wir keine Erkrankung nach einer Inkubationszeit von 8—12 Tagen, die der Serumkrankheit des Menschen entsprechen würde. Wir haben aber Grund anzunehmen, daß sich analoges vollzieht und daß nur die Symptome der Serumkrankheit unserer klinischen Beobachtung nicht zugänglich sind. Ich zeichne

darum die supponierte Serumkrankheit in der Weise ein, daß sie unter der Schwelle der klinischen Beobachtung fällt. Anders ist es mit der Reinjektion am 22. Tage: es treten sofortige intensive Symptome ein, die bei intravenöser oder intracerebraler Injektion die Reizschwelle des Todes zu erreichen pflegen.

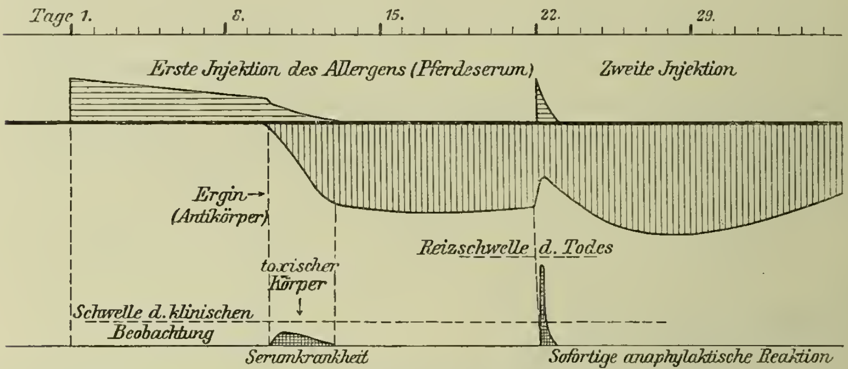



Abb. 12. Pferdeserum bei Kaninchen oder Meerschweinchen.

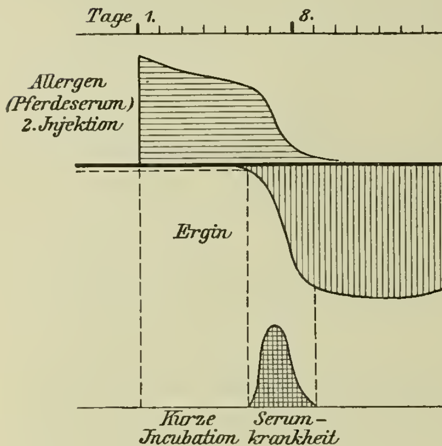



Abb. 13. Beschleunigte Reaktion des Menschen.

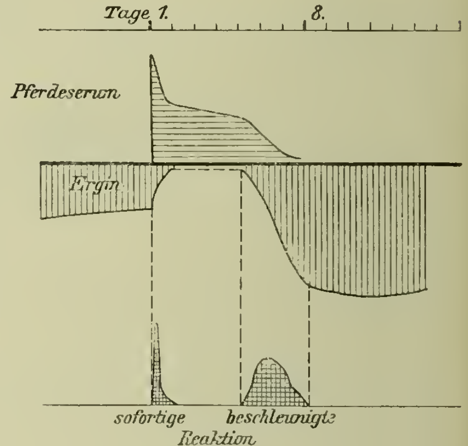



Abb. 14. Doppelreaktion beim Menschen.

Wenn wir die zweite Injektion bei Menschen nicht nach 3 Wochen machen, sondern nach einem Intervalle von mehreren Jahren, kommt die „beschleunigte Reaktion" zur Beobachtung: die Krankheitserscheinungen treten nach 4—7 Tagen ein. Abb. 13 erklärt dieses Phänomen damit, daß die Antikörper, die der Organismus schon früher einmal gebildet hat, bei wiederholter Einverleibung des Antigens rascher nachgebildet werden.

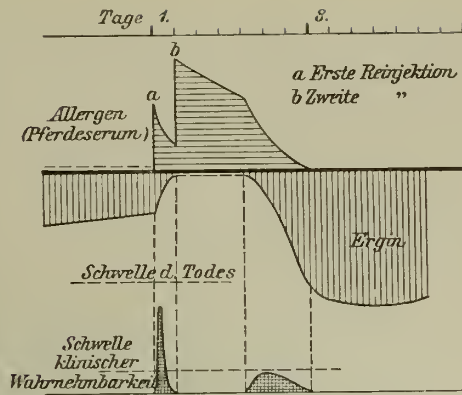


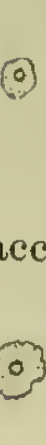
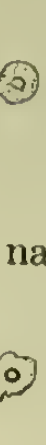
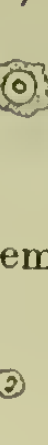

Abb. 15. Unempfindlichkeit (Anergie, Antianaphylaxie) bei wiederholten Reinjektionen des Meerschweinchens.

In anderen Fällen sehen wir das Vorkommen einer sofortigen und einer beschleunigten Reaktion nach derselben Reininjektion. Die Erklärung dafür ist in Abb. 14 gegeben. Der Organismus enthält noch eine geringe Menge Antikörper; das injizierte Pferdeserum verbindet sich mit demselben zu dem toxischen Körper, der die sofortige Reaktion bedingt. Es waren aber nicht genug Antikörper vorhanden, um das ganze Allergen abzusättigen. Der Rest des Allergens kommt darum erst zur Wirkung, sobald der neugebildete Antikörper es aufschließt. Die Neubildung des Antikörpers erfolgt wie in dem früheren Beispiel nach einer kurzen Inkubationszeit.

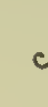
Die vorige Abbildung (14) gibt uns auch einen Anhaltspunkt, wie wir das Phänomen der Unempfindlichkeit nach Injektion größerer Dosen aufzufassen haben, die sog. Antianaphylaxie. Wenn wir nach der Absättigung des Antikörpers nochmals Antigen injizieren, so wird dasselbe keine sofortige allgemeine Reaktion auslösen können, da kein toxischer Körper gebildet werden kann (Abb. 15). Wir müssen hier wieder in Analogie zu Abb. 12 annehmen, daß die beschleunigte Serumkrankheit am 4. bis 7. Tage bei Kaninchen und Meerschweinchen unter der Schwelle der klinischen Manifestation verläuft.

Wir kommen nunmehr zu den Infektionskrankheiten. Ich bringe zuerst das Bild der tatsächlichen Beobachtung klinischer Erscheinungen bei der Vaccine (Abb. 16). Wir sehen in der obersten Linie den Ablauf der Erstvaccination von Tag zu Tag verfolgt, in der zweiten Linie die Revaccination nach kurzem Intervalle, in der dritten Linie die Revaccination nach langem Intervalle, und in der vierten Linie den Verlauf der traumatischen Reaktion, das ist einer gleichen Excoriation der Haut ohne Applikation von Lymphe. Die Erstvaccination zeigt ein allmähliches Anwachsen der Kolonie in der Pustel, und vom 7. Tage ab ein rasches Anwachsen der reaktiven Rötung, der Area.

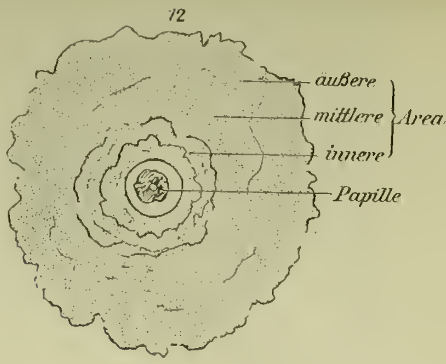
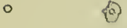
Zur Erklärung dieser ersten Reihe dient Abb. 17. Wir haben hier zum Unterschiede von den bisher vorgeführten Beispielen der Serumkrankheit keine maximale Menge des Allergens am ersten Tage: Der Impfstoff kommt in minimaler Menge in die Haut und wächst dort erst zu einer beträchtlichen Quantität an. Seine Entwicklung wird durch die Antikörperbildung abgeschnitten, die Wechselwirkung zwischen Antikörper und Allergen ergibt wieder Krankheitserscheinungen











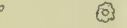






Abb. 16. Reaktion des Menschen auf Kuhpockenimpfung.

nach einer Inkubationszeit von 8 Tagen. Am Beginn der 3. Woche (Abb. 17) führen wir nochmals eine Vaccination aus. Der klinische Effekt ist in Abb. 16 (zweite Reihe) zu sehen: Eine Rötung, die innerhalb

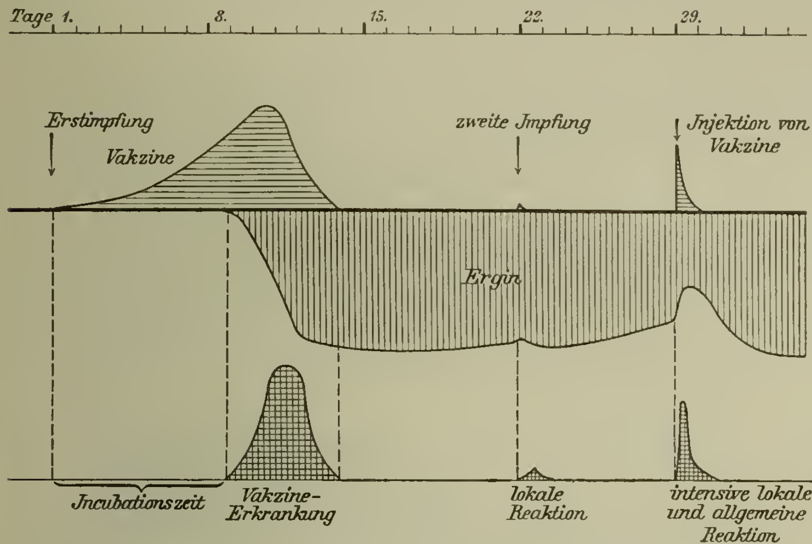



Abb. 17. Kuhpockenimpfung beim Menschen.

24 Stunden auftritt und von da an verschwindet. Die Reaktion ist als kleiner Kegel auf der 3. Grundlinie angedeutet. In Abb. 17 ist ferner am Beginne der 4. Woche eine Injektion von Lymphe dargestellt. Hier bringen wir eine größere Menge des Allergens in die Haut. Das Ergebnis davon ist genau wie bei der zweiten Seruminjektion eine sofortige intensive Reaktion.

Abb. 18 stellt die Revaccination nach langem Intervalle dar und entspricht der dritten Linie in Abb. 16. Der Infektionserreger wächst in den ersten 5 Tagen geradeso wie bei einer Erstvaccination, die Antikörper werden aber rascher nachgebildet und schneiden die Entwicklung des Parasiten frühzeitig ab. Gleichzeitig damit erfolgt wieder die Bildung des toxischen Körpers, das Apotoxins, das die Entzündungserscheinungen (die Area an der Impfstelle) bedingt.

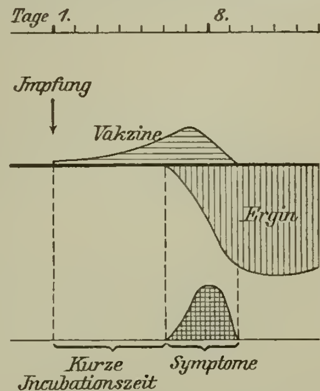



Abb. 18. Beschleunigte Reaktion bei Revaccination des Menschen.

Abb. 19 soll die Verhältnisse nach Infektion mit größeren Mengen von Tuberkelbazillen darstellen, wie sie Römer bei Rindern vornahm. Die Antikörper treten nach 8 Tagen ein, führen zu hohem Fieber. Es erfolgt aber nicht wie bei der Vaccine eine völlige Abtötung des

Infektionserregers; derselbe wuchert weiter und erreicht in der 4. Woche eine solche Menge, daß der Tod des Tieres herbeigeführt wird.

Bei der Infektion mit wenigen oder abgeschwächten Tuberkulosekeimen ist die Inkubationszeit eine viel längere. Abb. 20 stellt dar,

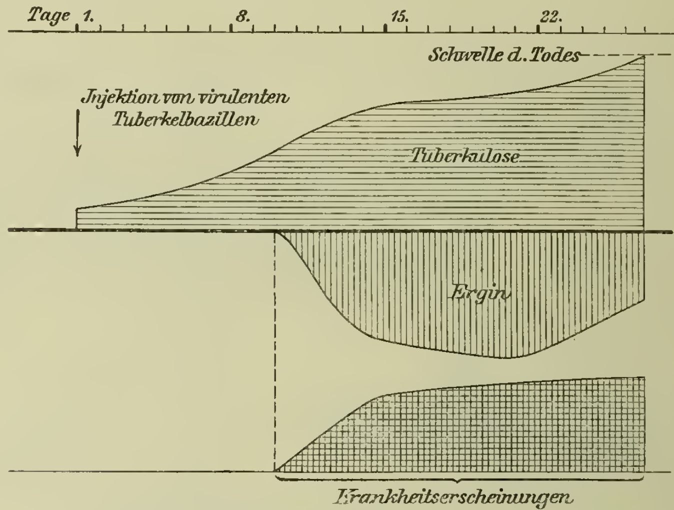



Abb. 19. Akute tödliche Tuberkulose nach mäßiger Infektion.
(Nach Römers Versuchen an Rindern.)

wie die Tuberkel langsam anwachsen, wie in der 3. Woche die Antikörperbildung ebenfalls langsam einsetzt und erst in der 5. Woche so viel toxischer Körper gebildet wird, daß die Reizschwelle der klinischen Wahrnehmbarkeit überschritten wird.

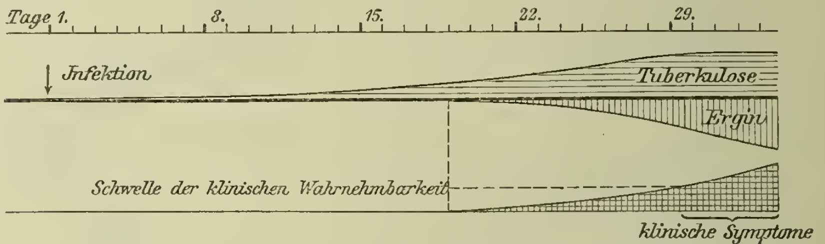



Abb. 20. Lange Inkubationszeit bei Infektion mit wenigen oder abgeschwächten Tuberkelbacillen.

Abb. 21 stellt dann eine solche milde Tuberkuloseerkrankung in ihrem ganzen Ablaufe dar. Die Zeit ist hier nicht in Tagen, sondern in Monaten gemessen. Bei Punkt *a* erfolgt die Infektion; bei Punkt *b* die Antikörperbildung; bei Punkt *c* wird die Reizschwelle der klinischen Wahrnehmbarkeit überschritten. Anfangs nimmt die Menge des Infektionserregers rascher zu, bald aber gewinnen die Antikörper die

Oberhand und unterdrücken die weitere Ausbreitung der Tuberkelbacillen. Nach einigen Monaten (Punkt *f*) sind die Herde abgekapselt, was durch eine unterbrochene Linie über der zweiten Grundlinie angedeutet ist. Gleichzeitig hört die Bildung des toxischen Körpers auf, nachdem derselbe schon bei Punkt *e* zu schwach geworden war, um noch Allgemeinerscheinungen hervorzurufen. Der Antikörpergehalt sinkt nunmehr langsam und zwar bei Punkt *g* unter die Schwelle der cutanen Reaktion, und bei *h* unter die Schwelle der subcutanen Reaktionsfähigkeit. Zwischen *f* und *g* ist ein Zeitraum von 2, zwischen *g* und *h* ein solcher von 10 Jahren angenommen.

Wir sehen auf Abb. 21, daß die cutane Reaktionsfähigkeit nicht vollkommen mit der Tuberkuloseerkrankung übereinstimmt. Sie tritt erst einige Monate nach der Infektion auf und ist nach Ablauf der Injektion noch jahrelang auslösbar. Die erste Cutanreaktion, die später als Punkt *g* gemacht wird, verläuft negativ. Damit ist aber noch nicht gesagt, daß der Organismus vollkommen tuberkulosefrei ist, und

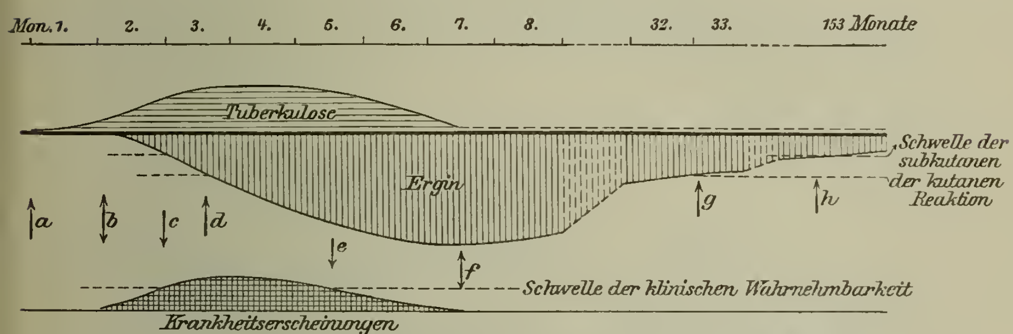



Abb. 21. Gutartiger Verlauf einer Tuberkuloseinfektion beim Menschen.

auch nicht, daß weitere Reaktionen negativ bleiben werden. Im Gegenteile, wir sehen in diesem Stadium regelmäßig das Auftreten „verspäteter" oder „sekundärer" Cutanreaktionen. Das Zustandekommen dieser ist in Abb. 22 erklärt. Wir haben hier einen Organismus vor uns, dessen Ergingehalt unter die Reizschwelle der cutanen Reaktion abgefallen ist, nachdem die Tuberkuloseherde abgekapselt waren. Bei Punkt *a* wird eine Cutanreaktion gemacht. Sie gibt keine unmittelbare Reaktion, wohl aber regt sie die Antikörperbildung aufs neue an. Nach 4 Tagen treten die Ergine ein und bewirken bei *b* das Auftreten der verspäteten Reaktion. Wenn einige Tage nachher bei *c* wieder eine Cutanreaktion ausgeführt wird, so erfolgt eine sofortige Reaktion. Ein erneuter Einfluß auf die Antikörperbildung ist nicht wahrzunehmen und weitere Proben wie bei *d* verstärken sich nicht mehr. Nach einiger Zeit sinkt der Antikörpergehalt wieder unter die Reizschwelle. Anstatt auf das Auftreten einer späteren Reaktion zu warten, oder eine sekundäre Cutanprobe auszustellen, können wir nach dem Vorgange H a m b u r g e r s die Stichreaktion an die Cutanprobe anschließen. *e* zeigt eine

Cutanprobe bei einem Antikörpergehalt, der für die Cutanprobe ungenügend ist, für die Injektion von Tuberkulin in verhältnismäßig großen Dosen aber noch ausreicht. Die am nächsten Tage bei *f* vorgenommenen Injektion von 1 mg ins subcutane Zellgewebe erzeugt eine

Abb. 22. Verspätete und sekundäre Cutanreaktion. Stichreaktion.

Abb. 23. Erklärung eines Falles von Miliartuberkulose nach Masern.

Stichreaktion. Gleichzeitig wird die Antikörperbildung wieder angeregt, so daß, wenn man bei *g* wieder eine Cutanprobe macht, dieselbe positiv ausfällt.

Abb. 23 stellt die Wirkung der Masern auf die Tuberkulose dar als ein Paradigma jener Gesundheitsstörungen, die durch Verminderung der Ergine eine Ausbreitung chronischer Prozesse ermöglichen. Diese Zeichnung ist nicht wie die übrigen rein schematisch, sondern an einen

tatsächlich beobachteten Fall geknüpft[185]). Auf der untersten Grundlinie sehen wir das Fieber, zuerst durch Masern und dann durch Miliartuberkulose bedingt. Der Ergingehalt wurde durch täglich vorgenommene Cutanreaktionen gemessen. Wir sehen hier, daß zwischen dem Auftreten des Schleimhautexanthems (der Koplik-Flecken) und dem Erscheinen des Hautexanthems der Ergingehalt rapid zu sinken beginnt, und am 4. Tage nach dem Exanthemeintritt ein Minimum erreicht. Danach steigt er wieder an, bleibt einige Tage auf der Höhe und sinkt hierauf allmählich bis zum Tode des Kindes ab. Die erste anergische Periode ist durch das Masernexanthem bedingt; die zweite durch die Miliartuberkulose. Meine Erklärung des Zusammenhanges

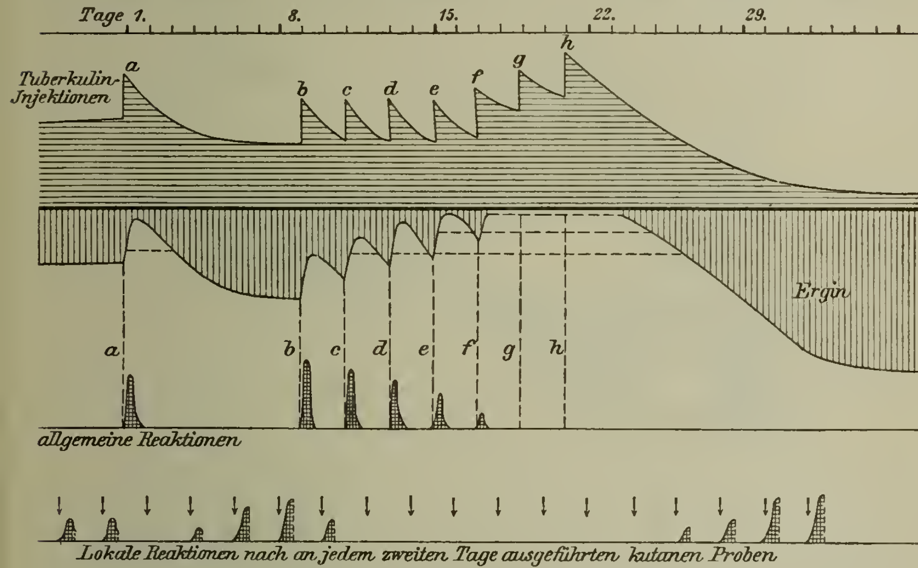



Abb. 24. Wirkung rasch wiederholter Tuberkulininjektionen beim tuberkulösen Menschen.

der beiden Zustände ist über der zweiten Grundlinie angedeutet. Während des Minimums des Antikörpergehaltes ist es den Tuberkelbacillen möglich, sich rasch zu vermehren und eine Ausbreitung im Körper zu erlangen, die durch die Wiederkehr der Antikörper nicht mehr rückgängig gemacht werden kann. Die letzteren werden im weiteren Verlaufe von den tuberkulösen Neubildungen absorbiert.

Abb. 24 erklärt die Wirkung rasch aufeinander folgender Tuberkulindosen. Über der zweiten Grundlinie sind die Injektionen des Tuberkulins angedeutet; unterhalb derselben die Absorption des Ergins, die jeder dieser Injektionen folgt. Auf der dritten Grundlinie sehen wir die Allgemeinreaktion; auf der vierten Grundlinie lokale Reaktionen auf cutane Proben. Die Injektion *a* bewirkt eine Allgemeinreaktion, und nach einer kurzen Depression des Ergingehaltes eine Erhöhung desselben. Von *b* bis *f* werden nun die Injektionen in so kurzen Pausen

wiederholt, daß der Organismus keine Zeit hat, Ergine in genügender Menge nachzubilden. Infolgedessen nehmen die Reaktionen jedesmal ab und erlöschen bei *g* vollständig, weil keine genügende Antikörpermenge mehr zur Verfügung steht, um mit dem Tuberkulin das Apotoxin zu bilden. Diese Unempfindlichkeit kann durch weitere Injektionen beliebig lange ausgedehnt werden. Auf der untersten Grundlinie sehen wir, wie die lokalen Reaktionen nach cutanen Proben schon früher verschwinden, und dann eine Woche nach der letzten Injektion wieder allmählich auftauchen. Ich habe schon im speziellen Teile betont, daß diese Erklärung, die sich an die Auffassung Hamburgers anlehnt, wahrscheinlich nicht für alle Arten von Tuberkulinimmunität gilt, ebenso wie die Darstellung der Vaccineerkrankung mit einem einzigen Antikörper nicht allen Tatsachen gerecht wird[176]).

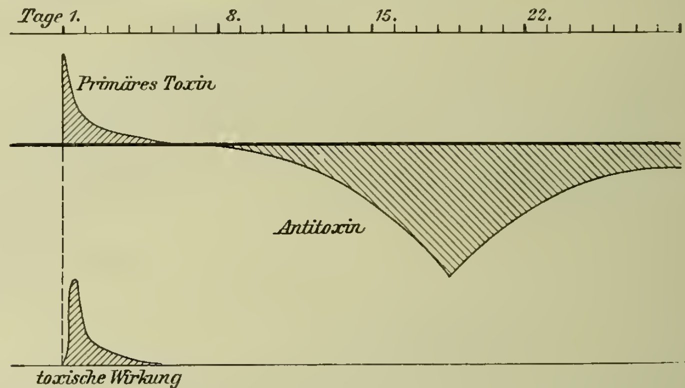



Abb. 25. Wirkung einmaliger Injektion eines primären Toxins.

Die angedeuteten Schwierigkeiten lassen sich wohl durch die Annahme zweier verschiedenen Antikörpergattungen erklären, wenn wir die Befunde von Doerr und Ruß über das Aalserum der Auffassung zugrunde legen. Ich habe bisher immer von den Erginen gesprochen, und habe die antitoxischen Antikörper geflissentlich beiseite gelassen. Sie bewirken nicht, wie die Ergine, eine Reaktion des Organismus durch Wechselwirkung mit einer an und für sich unschädlichen Substanz, sondern sie haben die gegenteilige Wirkung, indem sie eine a priori toxische Substanz neutralisieren.

Abb. 25 stellt die Wirkung einer solchen primär wirksamen Substanz dar. Wir sehen auf der untersten Grundlinie die unmittelbare Giftwirkung auf den Organismus, unter der zweiten Grundlinie die Bildung des Antitoxins.

In Abb. 26 ist die Wirkung der zweiten Injektion einer solchen Substanz dargestellt. Im Anfange der dritten Woche trifft sie Antitoxin vor, das das Gift zum größten Teile neutralisiert und nur eine minimale Giftwirkung zustande kommen läßt. Beim Aalserum ist die thermolabile Substanz in dieser Weise wirksam, die thermostabile Substanz des Aalserums wirkt dagegen so wie das Pferdeserum, durch

Produktion von Erginen. Injektion und Reinjektion von erhitztem Aalserum ist nach dem Schema der Abb. 12 vorzustellen.

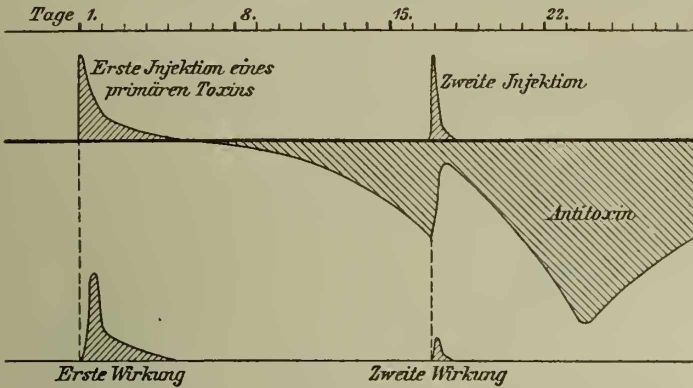
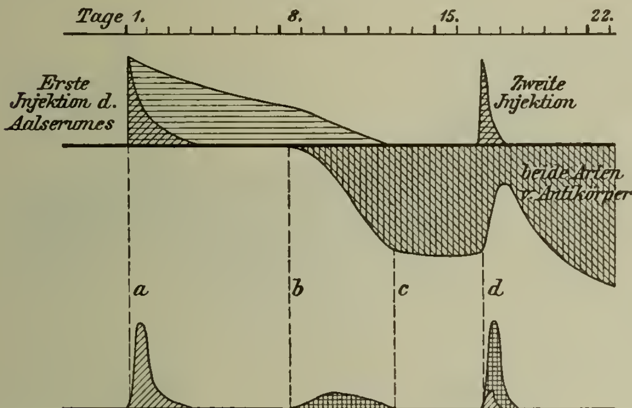



Abb. 26. Wirkung wiederholter Injektion eines primären Toxins.



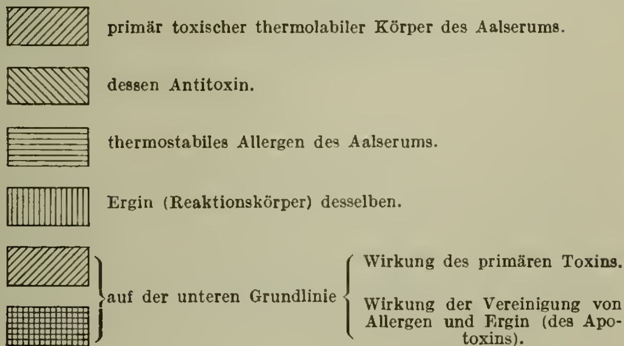




Abb. 27. Wirkung erster und zweiter Injektion von unerhitztem Aalserum. (Nach der Theorie von Doerr-Ruß.)

Nehmen wir nun auf Abb. 27 die Wirkung unerhitzten Aalserums vor, das aus beiden Substanzen besteht, so finden wir zunächst bei *a*

die unmittelbare Giftwirkung der toxischen Komponente, sodann zwischen *b* und *c* eine Zustandsänderung, die der Serumkrankheit entspricht. Die Wirkung der Reinjektion bei *d* ergibt nun wieder eine unmittelbare Giftwirkung wie bei *a*, aber mit dem Unterschiede, daß die giftige Substanz nicht das primäre Toxin des Aalserums ist, sondern das aus Allergen und Ergin gebildete Apotoxin. Durch Schraffierungen sind die verschiedenen Substanzen auseinander gehalten.

Durch verschiedene Zeiten des Eintrittes von Antikörpern dieser beiden Gattungen ließen sich die Erscheinungen bei Tuberkulose und Vaccine leicht erklären[176]. Ich komme damit aber in die Gefahr allzu freier Theorienbildung. Nur in einem Beispiel möchte ich zeigen, in welcher Weise Erklärungen möglich sind.

Abb. 28 stellt eine Scharlach-Erkrankung dar. Im Anschlusse an die Infektion erfolgt wie auf dem Bilde der Diphtherie das Wuchern des Infektionserregers und gleichzeitig die Abgabe eines primär wirken-

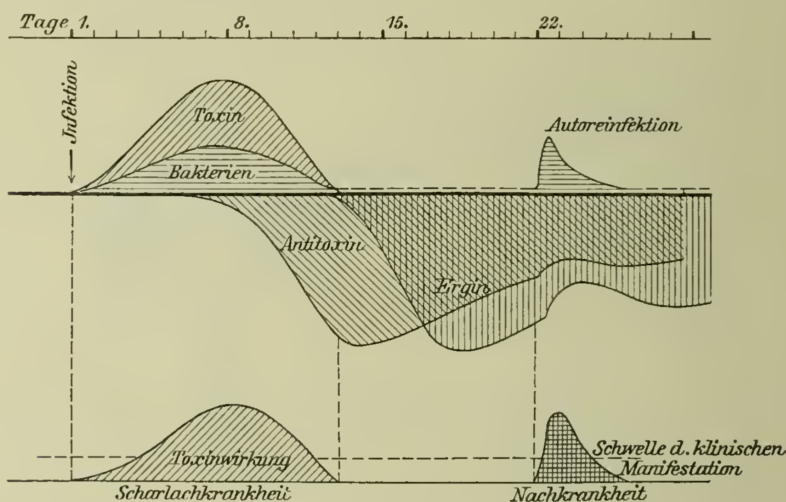



Abb. 28. Primäre Erkrankung und Nachkrankheiten des Scharlachs.
(Nach der Theorie von Schick.)

den Toxines, das die Allgemeinsymptome der Scharlachkrankheit verursacht. Die Inkubationszeit beruht hier nicht auf dem Termin der Bildung eines Ergins, sondern auf dem langsamen Erreichen der Reizschwelle der klinischen Manifestation. Die Beendigung der primären Erkrankung erfolgt durch Antikörper, die den Toxinen entgegengesetzt sind. Am Beginne der dritten Woche erscheint aber eine zweite Gattung von Antikörpern, Ergine. Nun seien nach dem Aufhören der Symptome noch Krankheitserreger in irgendwelchen Geweben, z. B. den Lymphdrüsen zurückgeblieben, ähnlich wie wir es bei Tuberkulose in Sicherheit nachweisen können. Am Beginne der vierten Woche würde sich eine Lymphdrüse in den Kreislauf entleeren. Die primären Toxine kommen nicht zur Geltung, da sie sofort von den Antitoxinen neutralisiert

werden, aber die Mikroorganismen treffen auf Ergine, die mit ihnen einen sekundär toxischen Körper, ein Apotoxin, geben. Dieses bewirkt je nach der Lokalisation die verschiedenen Formen der Nachkrankheiten des Scharlachs, speziell die Nephritis.

Zum Schlusse will ich noch die passive Allergie illustrieren. Abb. 29 zeigt unter der zweiten Grundlinie die Injektion von Serum eines

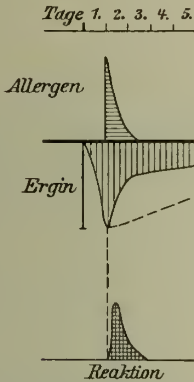



Abb. 29. Passive Allergie oder Anaphylaxie.

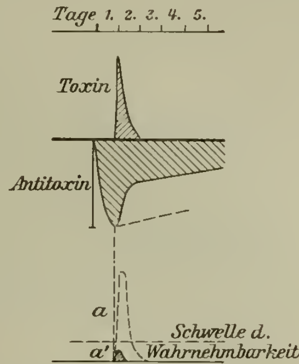



Abb. 30. Passive antitoxische Immunität.

allergischen Tieres in ein gesundes Tier. 24 Stunden nach der Injektion sind die Ergine im Körper verteilt. Hier wird nun die Injektion des Allergens ausgeführt und ergibt eine sofortige Reaktion.

Abb. 30 stellt dasselbe Experiment bei antitoxischer Immunität dar. Die Injektion des Giftes, das an und für sich die Reaktion *a* ergeben würde, ist durch das Antitoxin unschädlich gemacht und die Wirkung *a'* bleibt unter der Schwelle der Wahrnehmbarkeit.

## Schluß.

Die Reaktionsfähigkeit des Organismus wird durch das Überstehen einer Krankheit, durch die Vorbehandlung mit bakteriellen Produkten und anderen körperfremden Substanzen in gesetzmäßiger Weise verändert.

Diese Veränderung der Reaktionsfähigkeit, die Allergie, kann sich zeigen:

1. als zeitliche Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit:
   a) sofortige Reaktion unmittelbar nach der zweiten Einführung des fremden Agens oder innerhalb der ersten 24 Stunden.
   b) beschleunigte Reaktion — nach einigen Tagen, beschleunigt gegenüber der nach der ersten Einführung verfließenden Inkubationszeit der „normalzeitigen Reaktion",
2. als quantitative Änderung der Reaktionsgröße:
   a) verstärkte Reaktionsfähigkeit (Überempfindlichkeit, Anaphylaxie),
   b) verminderte oder aufgehobene Reaktionsfähigkeit, Unterempfindlichkeit, Unempfindlichkeit oder Immunität,
3. als qualitative Änderung der Reaktionsart oder des reagierenden Gewebes.

Die Betrachtung der Allergie nach Zeit, Qualität und Quantität hat eine große Anzahl neuer Probleme gezeitigt. Wir kamen zu einer anderen Auffassung der klinischen Pathogenese einer Reihe von Krankheiten, zu einer neuen Vorstellung über die Inkubationszeit und über die Antikörperwirkung, zu einem Verständnis, in welcher Weise Kuhpockenimpfung vor der Blatternerkrankung schützt. Diese Grundidee hat ferner auch schon praktische Ergebnisse hervorgebracht, unter denen ich besonders die lokalen Formen der Tuberkulindiagnose nennen möchte.

Es ist zu erwarten, daß dieser Zweig der Immunitätslehre in den nächsten Jahren noch eine bedeutende Erweiterung, insbesondere eine wesentliche theoretische Vertiefung und eine ausgedehnte Anwendung auf die Klinik gewinnen wird.

Heute ist es noch nicht möglich, eine ganz objektive Zusammenfassung der Materie zu geben, da zwischen den einzelnen Befunden große Lücken liegen, die nur durch Hypothesen auszufüllen sind. Mit dieser Begründung möge es mir entschuldigt werden, daß ich im letzten Teile den Rahmen einer objektiven referierenden Arbeit verließ und die Zusammenfassung in ganz subjektiver Weise durchführte.

---

# Literatur.


1. Achard und Aynaud, Les Globulins dans l'Anaphylaxie. Soc. de Biol. **67.** Juillet 10. 1909. S. 83.
2. Amberg, S., The cutaneous trichophytin reaction. Journ. of exper. Med. XII. 5. 1910.
3. Anderson, J. I., Transmission of resistance to diphtheria toxin by the female guinea-pig to her young. Journ. med. Research. **15.** 1906. S. 241.
4. — Simultaneous transmission of resistance to diphtheria toxin and hypersusceptibility to hor e serum by the female guinea-pig to her young. Journ. med. Research. **15.** 1906. S. 259.
5. — I. Maternal transmission of immunity to diphtheria toxin.
   II. Maternal transmission of immunity to diphtheria toxin and hypersusceptibility to horse serum in the same animal. Bull. 30. Hyg. Lab. U. S. P. H. u. M.-H. S. 1906.
6. — und M. J. Rosenau, Anaphylaxis. Arch. of internal Med. **3.** 1909. S. 519.
7. Armand-Delille et Huet, Contribution à l'étude du poison tuberculeux. Journ. de Physiol. et de Path. gén. **8.** 1906. S. 1056. (Ref. Weichardt, Jahresbericht.)
8. Arthus, Injections répétées de serum de cheval chez le lapin. Soc. de biol., **55.** 1903. 20.
9. — Sur la séroanaphylaxie du lapin. Soc. biol. **60.** 1906. S. 1143. (Ref. Weichardt.)
10. Axamit, Überempfindlichkeitserscheinungen nach Hefeinjektion. Arch. f. Hyg. **62.** 1907. S. 15.
11. Babes und Proca, Untersuchungen über die Wirkung der Tuberkelbacillen und über gegenwirkende Substanzen. Zeitschr. f. Hyg. **23.** 1896. S. 331.
12. Bail, Überempfindlichkeit bei tuberkulösen Tieren. Wiener klin. Wochenschr. **17.** 1904. S. 30.
13. Baldwin E. R. and Krause Studies in Immunity to Tuberculosis. Studies from the Saranae Laboretory. 1910.
14. Bartel, J., Probleme der Tuberkulosefrage. Wien 1909.
15. Battelli, Soc. de biol. 1905 (zit. Otto).
16. — et Mioni, Leucopénie et leucocytose par injection de sang hétérogène chez le chien. Soc. de biol. **56.** 1904. S. 700.
17. Bauer, J., Die Immunitätsvorgänge bei Tuberkulose. Brauers Beitr. **13.** 1909. S. 383.
18. — Die passive Übertragung der Tuberkuloseüberempfindlichkeit. Münchner med. Wochenschr. **56.** 1909. S. 1218.
19. — und Engel, Tuberkuloseimmunität und spezifische Therapie. Brauers Beitr. **13.** 1909. S. 427.
20. Beclère, Chambon et Menard, Étude expérimentelle des accidents postsérotherapiques. Ann. Inst. Pasteur. **10.** 1896. S. 567.
21. v. Behring und Kitashima, Über Verminderung und Steigerung der ererbten Giftempfindlichkeit. Berliner klin. Wochenschr. **38.** 1901. S. 157.
22. Belfanti und Carbone, Produzione di sostanze tossiche nel siero di animali inoculati con sangue eterogeneo. Giorn. della r. Acad. di Med. Torino 1898.

23. Besredka, De la toxicité des sérums thérapeutiques et du moyen de la doser. Soc. de biol. **62.** 1907. S. 477.
24. — Comment peut-on combattre l'anaphylaxie? Ann. Inst. Pasteur. **21.** 1907. S. 950.
25. — Du mécanisme de l'anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval. Ann. Inst. Pasteur. 1908. S. 496.
26. — A., Des Moyens d'empècher les Troubles anaphylactiques. Soc. de biol. **66.** 1909. S. 125.
27. — De l'anaphylaxie lactique. Compt. rend. Soc. biol. **64.** 1908. S. 888.
28. — et Steinhardt, De l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie vis-à-vis du serum de cheval. Ann. Inst. Pasteur. **21.** 1907. S. 117.
29. — — Du mécanisme de l'antianaphylaxie. Ann. Inst. Pasteur. **21.** 1907. S. 384.
30. de Beurmann et Gougerot, Contribution à l'étude bactériologique de la lèpre. La leproline de Rost. Soc. méd. des hôpit. **24.** 1907. S. 1397.
31. Biedl, A., und E. Kraus, Experimentelle Studien über Anaphylaxie Wiener klin. Wochenschr. **22.** 1909. S. 363.
32. Bienenfeld, B., Das Verhalten der Leukocyten in der Serumkrankheit. Jahrb. f. Kinderheilk. **65.** 1907. S. 174.
33. Bier, Beeinflussung bösartiger Geschwülste durch Einspritzung von artfremdem Blut. Deutsche med. Wochenschr. **33.** 1907. S. 1162.
34. Bingel, Über die Einwirkung einer intracutanen Injektion von Diphtherietoxin auf die Haut und den Antitoxingehalt des Serums beim Menschen. Münchner med. Wochenschr. **56.** 1909. S. 1326.
35. Blackley, Experimental researches on the causes and nature of catarrhus aestivus. London, Balliere, Tindal & Cox, 1873. Ref. Amer. Journ. of Med. Sc. **67.** 1874. S. 181.
36. De Blieck, L., Vergelijkende Onderzoekingen naar de Onderkenningsmiddelen van Kwaden Droes. Buitenzorg 1909
37. Bligh, W., Hypersensitization to antidiphtherial serum. Brit. Med. Journ. **1.** 1908. 501.
38. Bloch und Massini, Studien über Immunität und Überempfindlichkeit bei Hyphomyzetenerkrankungen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **63.** 1909. S. 68.
39. Bohn, Handbuch der Vaccination. Leipzig 1875.
40. Bokay, Die Heilserumbehandlung gegen Diphtherie im Budapester Stefanie Kinderspitale. Jahrb. f. Kinderheilk. **44.** 1897. S. 133.
41. Börnstein, Felix, Über Anaphylaxie durch Fütterung gegenüber Fütterung. Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. 1. **50.** 1909. S. 374.
42. Bourlier, P., Les éruptions sériques; maladie du sérum; symptomes et pathogénie. Thèse de Paris. 1906—1907.
43. Brieger, Weitere Erfahrungen über Bakteriengifte. Zeitschr. f. Hyg. 1895. S. 101.
44. Brinckerhoff, Tyzzer and Councilman, Studies upon experimental variola and vaccinia in quadrumana. Studies of the Rockefeller-Institute for medical research. **5.** 1905.
45. Bruck, C., Experimentelle Beiträge zur Ätiologie und Pathogenese der Urticaria. Arch. f. Derm. u. Syph. **96.** 1909. S. 241.
46. Buttersack, Immunität und Heilung im Lichte der Physiologie und Biologie. Virchows Arch. **142.** 1895. S. 248.
47. Cabannes. E., Recherches au sujet de la toxicité des sérums hétérogènes. Soc. de biol. **62.** 1907. S. 809.
48. Calmette, Sur un nouveau procédé de diagnostic de la tuberculose chez l'homme par l'ophthalmoréaction à la tuberculine. Acad. des sciences. **144.** 1907. S. 1324.
49. Chantemesse, L'ophthalmodiagnostic de la fièvre typhoide. Deutsche med. Wochenschr. **33.** 1907. S. 1572.
50. Cheney, H. W., The serum disease. Illinois med. Journ. **12.** 1907. 248—253.

51. Citron, Über Tuberkuloseantikörper und das Wesen der Tuberkulinreaktion. Berliner klin. Wochenschr. **44.** 1907. S. 1135.
52. Courmont, Études sur les substances solubles prédisposant à l'action pathogène de leurs microbes producteurs. Rev. de Med. **11.** 1891. S. 843.
53. Currie, J. R., Examples of the immediate and of the accelerated reaction following two injections of antidiphtherial serum. Journ. of Hyg. **7.** 1907. S. 61.
54. — On the supersensitication of persons suffering from diphtheria by repeated injections of horse serum. Journ. of Hyg. **7.** 1907. S. 35.
55. — The Serum Disease in Man after single and repeated doses. Glasgow Med. Journ. **69.** 1908. S. 277.
56. — Abnormal Reactions to Horse Serum in the Serum Treatment of Cerebrospinal Fever. Journ. of Hyg. **8.** 1908. S. 457.
57. — and A. S. M. Mac Gregor. The Serum Treatment of Cerobro-Spinal Fever. Lancet. **2.** 1908. S. 1073.
58. Dallera, Considerazioni e casi clinici di trasfusione del sangue. Morgagni, Napoli. **7.** 1875. S. 512.
59. Davidsohn, Heinrich, und Ulrich Friedemann, Untersuchungen über das Salzfieber bei normalen und anaphylaktischen Kaninchen. Arch. f. Hyg. **71.** 1909. S. 9.
60. Dehne und F. Hamburger, Experimentelle Untersuchungen über die Folgen parenteraler Einverleibung von Pferdeserum. Wiener klin. Wochenschr. **17.** 1904. S. 807.
61. Detre-Deutsch, Superinfektion und Primäraffekt. Vortrag im Ung. Ärzteverein am 25. Jan. 1904. Wiener klin. Wochenschr. **17.** 1904. S. 764.
62. Doerr, R., Die Anaphylaxie. Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforsch. **2.** S. 856.
63. — und H. Raubitschek, Toxin und anaphylaktisierende Substanz des Aalserums. Berliner klin. Wochenschr. **45.** 1908. S. 1525.
64. — und V. K. Ruß, Studien über Anaphylaxie. Die Identität der anaphylaktisierenden und der toxischen Substanz artfremder Sera. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap. **2.** 1909. S. 109.
65. — — Der anaphylaktische Immunkörper und seine Beziehungen zum Eiweißantigen. Ebenda. **3.** 1909. S. 181.
66. Dunbar, Zur Ursache und Heilung des Heufiebers. München 1908, Oldenbourg. 1903. Deutsche med. Wochenschr. 1903. S. 180.
67. v. Dungern, Die Antikörper. Jena 1903, Fischer.
68. Engel, Über das Verhalten der kindlichen Tuberkulose gegen Tuberkulin. Brauers Beiträge. **13.** 1909. S. 245.
69. Epstein, Über die Anwendung Koch'scher Injektionen im Säuglings- und ersten Kindesalter. Prager med. Wochenschr. **16.** 1891. S. 5.
70. Escherich, Die Resultate der Koch'schen Injektionen bei Skrofulose und Tuberkulose des Kindesalters. Jahrb. f. Kinderheilk. **33.** 1892. S. 369.
71. Ferrand et Lemaire, Étude clinique et histologique de la cutiréaction chez l'enfant. Presse méd. **15.** 1907. S. 617.
72. Finger und Landsteiner, Untersuchungen über Syphilis am Affen. Sitz.-Berichte der kais. Akademie der Wissenschaften in Wien. 1906. 3. Abt., S. 497.
73. Floyd, Cleaveland and W. W. Barker, General susceptibility in typhoid and colon infection as shown by the ophthalmic test. Journ. of Med. Research. **20.** 1909. S. 95.
74. Francioni, Carlo, La diminuzione del complemento nella malattia de siero Rivista di Clinica Pediatrica. **6.** 1908. S. 321.
75. — La malattia da Siero. La sperimentale 1904. S. 767.
76. — Perdita dell' immunità passiva in seguito alla malattia da siero nella difterite Riv. di clin. ped. 5. 1907. S. 601.

77. Friedberger, E., Kritik der Theorien über die Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap. 2. 1909. S. 208.
78. — und Nassetti, Über die Antikörperbildung bei parabiotischen Tieren. Ebenda. 2. 1909. S. 509.
79. Friedemann, U., Über passive Überempfindlichkeit. Münchner med. Wochenschr. 54. 1907. S. 2414.
80. — Weitere Untersuchungen über den Mechanismus der Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap. 2. 1909. S. 591.
81. — und Isaak, Über Eiweißimmunität und Eiweißstoffwechsel. Zeitschr. f. exper. Path. u. Terap. 1905. S. 513 u. 1906. S. 209.
82. — Weitere Untersuchungen über den parenteralen Eiweißstoffwechsel, Immunität und Überempfindlichkeit. Ebenda. 4. 1907. S. 830.
83. Gay and Adler, The chemical separation of the sensitizing fraction (anaphylactin) from horse serum. Journ. of Med. Research. 18. 1908. S. 433.
84. — and Southard. On Serum-Anaphylaxis in guinea pigs. Ebenda. 16. 1907. S. 143.
85. Geßner, Über das Verhalten des Menschen bei paragenitaler Zufuhr artgleichen Spermas. Zentralbl. f. Gynäk. 30. 1906. S. 794.
86. Goldschmidt, R., Die Askarisvergiftung. Münchner med. Wochenschr. 1910. 38.
87. Goodall, E. W., On the supersensitation of persons by horse serum. Journ. of Hyg. 7. 1907. S. 607.
88. Grüner, Ottokar, Die cutane Tuberkulinreaktion im Kindesalter. Wiener klin. Wochenschr. 21. 1908. S. 986.
89. — Über die Herabsetzung der Tuberkulinempfindlichkeit Tuberkulöser während der Masern. Münchner med. Wochenschr. 56. 1909. S. 1681.
90. Hamburger, F., Zur Frage der Immunisierung gegen Eiweiß. Wiener klin. Wochenschr. 15. 1902. S. 1188.
91. — Arteigenheit und Assimilation. Wien 1904.
92. — F., Die Tuberkulose als Kinderkrankheit. Münchner med. Wochenschr. 55. 1908. S. 2702.
93. — Über den Wert der Stichreaktion nach Tuberkulininjektion. Ref. Münchner med. Wochenschr. 55. 1908. S. 688.
94. — Über Tuberkulinimmunität. Ebenda. 55. 1908. S. 2174.
95. — Allgemeine Pathologie und Diagnostik der Kindertuberkulose. Wien. Denticke 1910.
96. — und E. Moro, Über die biologisch nachweisbaren Veränderungen des menschlichen Blutes nach Seruminjektion. Wiener klin. Wochenschr. 16. 1903. S. 445.
97. — und v. Reuß, Die Folgen parenteraler Injektion von verschiedenen genuinen Eiweißkörpern. Ebenda. 17. 1904. S. 859.
98. — und R. Monti, Über Tuberkulinimmunität. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. 15. 1910. 4.
99. — und O. Schey, Über Abnahme der spezifischen Vaccineempfindlichkeit während der Masern. Wiener klin. Wochenschr. 1910. 18.
100. — — Über Inkubationszeit. Ebenda. 1910. 23.
101. Hartung, Die Serumexantheme bei Diphtherie. Jahrb. f. Kinderheilk. 42. 1896. S. 72.
102. Heilner, E., Über die Wirkung großer Mengen artfremden Blutserums im Tierkörper nach Zufuhr per os und subcutan. Zeitschr. f. Biol. 50. 1907. S. 26.
103. — — Über die Wirkung künstlich erzeugter physikalischer (osmotischer) Vorgänge im Tierkörper auf den Gesamtstoffumsatz mit Berücksichtigung der Frage von der Überempfindlichkeit. Zeitschr. f. Biol. 32. 1908. S. 476.
104. — Versuch eines indirekten Fermentnachweises (durch Alkoholzufuhr); zugleich ein Beitrag zur Frage der Überempfindlichkeit. Münchner med. Wochenschr. 55. 1908. S. 2521.

105. Heim, P. und M. K. John, Das Wiederaufflammen einer bereits abgelaufenen Cutanreaktion während einer Scharlachinfektion. Wiener med. Wochenschr. 58. 1908. S. 1831.
106. Helman, Diagnose des Rotzes mittels subcutaner Injektionen von Rotzbacillenextrakten. Bote f. d. öffentl. Veterinärwesen 1891 (zit. b. Wladimiroff).
107. Helmholz, Henry I., Über passive Übertragung der Tuberkulin-Überempfindlichkeit bei Meerschweinchen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap. 3. 1909. S. 371.
108. Johannessen, Über Injektionen mit antidiphtheritischem Serum und reinem Pferdeserum. Deutsche med. Wochenschr. 21. 1895. S. 855.
109. Kalning, Zur Diagnose des Rotzes. Arch. f. Veterinär-Wissensch. 1891 (zit. b. Wladimiroff).
110. Kassowitz, Metabolismus und Immunität. Wiener med. Wochenschr. 56. 1906. S. 909.
111. Klingmüller, Beiträge zur Tuberkulose der Haut. Arch. f. Derm. 69. 1904. S. 167—206.
112. Knoepfelmacher, Subcutane Vaccineinjektionen am Menschen. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Dresden 1907. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 4. 1907. S. 880.
113. Knorr, Experimentelle Untersuchungen über die Grenzen der Heilungsmöglichkeit des Tetanus. Habilitationsschr. Marburg 1895.
114. Knox, J. H. M., W. L. Moß und G. L. Brown, Subcutaneous reaction of rabbits to horse serum. Journ. of Exper. Med. XII. 4. 1910.
115. Koch, Über bakteriologische Forschung. Verhandl. d. 10. internat. med. Kongr. 1890, Berlin. 10. 1891.
116. — Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 16. 1890. S. 1029.
117. — Fortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 17. 1891. S. 101.
118. — Lusenberger und Russ, Ist die Ophthalmoreaktion nach Chantemesse zu diagnostischen Zwecken bei Typhus verwertbar? Wiener klin. Wochenschr. 20. 1907. S. 1335.
119. — R. Doerr und Sohma, Über Anaphylaxie hervorgerufen durch Organextrakte (Linsen). Wiener klin. Wochenschr. 21. 1908. S. 415.
120. Kraus, R., und R. Doerr, Über Bakterienanaphylaxie. Wiener klin. Wochenschr. 21. 1908. S. 1008.
121. — und R. Volk, Zur Frage der Serumanaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. 1. 1909. S. 731.
122. Kreibich, Die Angioneurotische Entzündung. Wien. Deuticke 1903.
123. Kretz, R., Über die Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin. Zeitschr. f. Heilk. 23. 1902. S. 400.
124. Landmann, P., Ein seltener Fall von Idiosynkrasie gegen Hühnereiweiß usw. Münchner med. Wochenschr. 55. 1908. S. 1079.
125. Lautier, Eine neue Art von Tuberkulin-Hautreaktion beim Menschen. Ref. Münchner med. Wochenschr. 55. 1908. S. 773.
126. Lefmann, G., Zur Kenntnis der Giftsubstanzen des artfremden Blutes. Hofmeisters Beitr. 11. 1908. S. 255.
127. Lehndorff, Serumkrankheit nach wiederholten Seruminjektionen. Monatsschr. f. Kinderheilk. 4. 1905—6. S. 545.
128. Lemaire, Henry, Recherches cliniques et expérimentales sur les accidents sérotoxiques. Thèse de Paris. Steinheil. 1906.
129. Levaditi, Anaphylaxie. Weichardts Jahresber. 3. 1908. (Literatur.)
130. — et Raijchman, Sur l'adsorption des protéines anaphylactisantes du sérum par les éléments cellulaires. Soc. de Biol. 66. 1909. S. 1078.
131. Lewis, Paul A., The induced susceptibility of the Guinea-pig to the toxic action of the blood serum of the horse. Journ. exp. med. 10. 1908. S. 1—29.

132. Lignières, Sur un nouveau mode de réaction de la peau à la tuberculine et son utilisation dans le diagnostic de la tuberculose. Acad. des Sc. **145.** 1907. S. 727.
133. Loewenstein und Rappaport, Über den Mechanismus der Tuberkulinimmunität. Zeitschr. f. Tuberkulose. **6.** 1904. S. 566.
134. — und Kauffmann, Über die Dosierung des Alttuberkulins zu diagnostischen Zwecken. Ebenda. **10.** 1906. S. 17.
135. Lucas, W. P., und F. P. Gay, Localized anaphylactic intoxication in children following the repeated injcction of antitoxin. Journ. of Med. Research. **15.** 1909. S. 251.
136. Mantoux et Lemaire, Intradermo-Reaction à la Tuberculine chez 300 Enfants non malades de un à quinze ans. Soc. de Biol. **67.** 1909. S. 356.
137. Marfan und H. Lemaire, Contribution à l'étude des accidents sérotoxiques. L'érythème marginé aberrant. Rev. mens. des mal. de l'enf. **25.** 1907. S. 1.
138. — et Le Play, Recherches sur la pathogénie des accidents sérotherapiques. Soc. méd. des hôpit. **22.** 1905. S. 274.
139. Marmorek, Antituberkuloseserum und Vaccin. Berliner klin. Wochenschr. **40.** 1903. S. 1108.
140. Mendel, Über intracutane Tuberkulinanwendung zu diagnostischen Zwecken. Brauers Beitr. **13.** 1909. S. 139.
141. Meirowsky, E., Über die diagnostische und spezifische Bedeutung der v. Pirquetschen Hautreaktion. Arch. f. Derm. u. Syphilis. **94.** 1909. S. 335.
142. Michaelis, L., Zur Frage nach dem Zusammenhang zwischen toxischer, sensibilisierender und präzipitogener Substanz bei der Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **2.** 1909. S. 29.
143. Moll, Leopold, Über das Verhalten des jugendlichen Organismus gegen artfremdes Eiweiß und über seine Fähigkeit, Antikörper zu bilden. Jahrb. f. Kinderheilk. **68.** 1908. S. 1.
144. Moro, E. Über eine diagnostisch verwertbare Reaktion der Haut nach Einreibung mit Tuberkulinsalbe. Münchner med. Wochenschr. **55.** 1908. S. 216.
145. — E., Klinische Überempfindlichkeit. Münchner med. Wochenschr. **55.** 1908. S. 2025.
146. — und Doganoff, Zur Pathogenese gewisser Integumentveränderungen bei Skrofulose. Wiener klin. Wochenschr. **30.** 1907. S. 933.
147. — Zur Theorie des Exanthems. Münchner Gesellsch. f. Kinderheilk. Münchner med. Wochenschr. 1908. 9.
148. — Über Angina punctata der Säuglinge. Münchner med. Wochenschr. 1910. 5.
149. — Experimentelle und klinische Überempfindlichkeit. Wiesbaden 1910. (Literatur.)
150. Moussu, Cultures de tuberculose „in vivo". Soc. de biol. **59.** 1905. S. 409.
151. — et Mantoux, Ch., Sur l'Intradermo-réaction à la tuberculine chez les animaux. Bull. de la Soc. centrale de Med. vétérinaire. 15. Okt. 1908.
152. Nadejde, G., Hypersensibilisation à la Tuberculine des Cellules nerveuses situées au voisinage d'un Foyer tuberculeux intracérébral. Soc. de biol. **66.** 1909. S. 944.
153. Nakayama, H., Impfversuche mit Aktinomyce asteroides. Arch. f. Hyg. **58.** 1906. S. 207—313.
154. Netter, Arnold, et Debre, Robert, Les éruptions sériques après injections intrarachidiennes de serum antimeningococcique. Soc. de Biol. **66.** 1909. S. 976.
155. Nicolle, M., Contribution à l'étude du phénomène d'Arthus. Ann. l'Inst. Pasteur. **21.** 1907. S. 128.
156. — et Abt, Les anticorps des alb. et des cellules. Ann. l'Inst. Pasteur. **22.** 1908. S. 132.
157. — et Pozerski, Les anticorps des toxines solubles. Ann. Pasteur. l'Inst. **22.** 1908. S. 26; 237.

158. Nourney, Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Impfung. Inaug.-Diss. Straßburg 1881.
159. — Über aktive Immunisierung mit besonderer Berücksichtigung des Alttuberkulins. Deutsche med. Zeitung. 1. 1907.
160. Otto, R., Das Theobald Smith'sche Phänomen der Serumüberempfindlichkeit. v. Leuthold-Festschrift. 1905.
161. — Zur Frage der Serumüberempfindlichkeit. Münchner med. Wochenschr. 54. 1907. S. 1665.
162. — Über Anaphylaxie und Serumkrankheit. Handb. d. path. Mikroorg. 2. 1908. S. 255.
163. Pfeiffer, H., Über die nekrotisierende Wirkung normaler Sera. Wiener klin. Wochenschr. 18. 1905. S. 465.
164. Pfeiffer, R., Über die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbazillen. Deutsche med. Wochenschr. 1894. S. 898.
165. — Ein neues Grundgesetz der Immunitüt. Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 97, 119.
166. Pautrier, L. M., et Lutembacher, Sub-cuti-reaction positive obtenue chez deux Sporotrichosiques par l'injection sous-cutanée de cultures. Jeunes de Sporotrichose, Broyées, diluées dans du sérum et sterilisées. Soc. de biol. 67. 1909. S. 24.
167. Pick, E. B., und T. Yamanouchi, Chemische und experimentelle Beiträge zum Studium der Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. 1. 1909. S. 676.
168. Pickert, M., Über natürliche Tuberkulinresistenz. Deutsche med. Wochenschr. 35. 1909. S. 1013.
169. — et Löwenstein, E., Eine neue Methode zur Prüfung der Tuberkulinimmunität. (Vorläufige Mitteilung.) Deutsche med. Wochenschr. 34. 1908. S. 2262.
170. Pirquet, C. v., Zur Theorie der Infektionskrankheiten. 2. April 1903. Kaiserl. Akad. d. Wissensch. Wien 1908.
171. — Zur Theorie der Vaccination. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1903.
172. — Die frühzeitige Reaktion bei der Schutzpockenimpfung. Wiener klin. Wochenschr. 29. 1906. S. 855.
173. — Allergie. Münchner med. Wochenschr. 53. 1906. S. 1457.
174. — Ist die vaccinale Frühreaktion spezifisch? Wiener klin. Wochenschr. 29. 1906. S. 1407.
175. — Eine Theorie des Blatternexanthems. Wiener klin. Wochenschr. 20. 1907. S. 271.
176. — Klinische Studien über Vaccination und vaccinale Allergie. Wien 1907.
177. — Tuberkulindiagnose durch cutane Impfung. Berliner klin. Wochenschr. 44. 1907. S. 699.
178. — Die Allergieprobe zur Diagnose der Tuberkulose im Kindesalter. Wiener med. Wochenschr. 57. 1907. S. 1369.
179. — Der diagnostische Wert der cutanen Tuberkulinreaktion auf Grund von 100 Sektionen. Wiener klin. Wochenschr. 20. 1907. S. 1123.
180. — Die cutane Tuberkulinprobe. Med. Klin. 3. 1907. S. 1197 und Verhandl. d. Ges. f. Kinderheilk. 1907.
181. — Cutane und conjunctivale Tuberkulinreaktion. Handb. von Kraus und Levaditi. 1. 1908. S. 1035.
182. — Das Verhalten der cutanen Tuberkulinreaktion während der Masern. Deutsche med. Wochenschr. 34. 1908. S. 1297.
183. — Allergie. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1. 1908. S. 420.
184. — Erfahrungen über die cutane Tuberkulinreaktion an 200 obduzierten Kindern. Verhandl. d. 6. internat. Tuberkulose-Kongr. Washington 1908.
185. — Verlauf der tuberkulösen Allergie bei einem Falle von Masern und Miliartuberkulose. Wiener klin. Wochenschr. 1908. 24.

186. Pirquet, C. v., Quantitative Experiments with the Cutaneous Tuberculin Reaction. Journ. of Pharm. et Exper. Therap. **1.** 1909. S. 151.
187. — und Schick, Zur Theorie der Inkubationszeit. (Vorläufige Mitteilung.) Wiener klin. Wochenschr. **16.** 1903. S. 758.
188. — — Ausführlich daselbst. **16.** 1903. S. 1244.
189. — — Zur Frage der Aggressins. Wiener klin. Wochenschr. **18.** 1905. S. 531.
190. — — Die Serumkrankheit. Wien 1905.
191. — — Überempfindlichkeit und beschleunigte Reaktion. Münchner med. Wochenschr. **53.** 1906. S. 66.
192. Portier et Richet, De l'action anaphylactique de certains venins. Soc. de biol. **64.** 1902. S. 170.
193. Preisich, K., und Heim, P., Über das Wesen der Tuberkulinreaktion. Zentralbl. f. Bakteriol. **31.** 1902. S. 681.
194. Ranzi, Egon, Über Anaphylaxie durch Organ- und Tumorextrakte. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap. **2.** 1909. S. 12.
195. Reiter, M., Beiträge zur richtigen Beurteilung der erfolgreichen Impfung. München 1846, Cotta.
196. Remlinger, P., Contribution à l'étude du phénomène d'anaphylaxie. Soc. de biol. **62.** 1907. S. 23—25.
197. Reuschel, I., Vergleichende Bewertung der Tuberkulinreaktion im Kindesalter. Münchner med. Wochenschr. **55.** 1908. S. 326.
198. Richet, Arbeiten über die Anaphylaxie beim Aktiniengift. Soc. de biol. 1902, S. 170; 1903, S. 246; 1904, S. 302; 1905, S. 112; 1907, S. 358, 643.
199. — Ann. de l'Institut Pasteur. **21.** 1907. S. 497.
200. — De l'Anaphylaxie et des toxicogénines. Ebenda 1908. **22.** S. 465.
201. — C., Du Poison contenu dans la Sève du Hura crepitans (ou Assaku). Soc. de biol. **66.** 1909. S. 763.
202. — L'Anaphylaxie crée un poison nouveau chez l'animal sensibilisé. Ebenda. **66.** 1909. S. 810.
203. — De la Réaction anaphylactique in vitro. Ebenda. **66.** 1909. S. 1005.
204. Rist, Sur la toxicité des corps de bacilles diphthéritiques. Ebenda. **55.** 1903. S. 978.
205. Roemer, Paul H., Spezifische Überempfindlichkeit und Tuberkulose-Immunität. Brauers Beitr. **11.** 1908. S. 2.
206. — Weitere Versuche über Immunität gegen Tuberkulose durch Tuberkulose. Ebenda. **13.** 1909. S. 1.
207. — und K. Joseph, Zur Verwertung der intracutanen Reaktion auf Tuberkulin, Ebenda. **14.** 1909. 1.
208. Rosenau and Anderson, A study of the cause of sudden death following the injection of horse serum. Hyg, Labor. Washington Bull. **29.** 1906.
209. — — Studies upon hypersusceptibility and immunity. Ebenda. **36.** 1907.
210. — — The specific nature of Anaphylaxis. Journ. of infect. diseases. **4.** 1907. S. 552.
211. — — Further Studies on Anaphylaxis. Hyg. Labor. Washington Bull. Bull. **45.** Juni 1908.
212. — — Further Studies upon the Phenomenon of Anaphylaxis. Ebenda **50.** 1909.
213. Rosenhaupt, Klinischer Beitrag zur Serumkrankheit. Münchner med. Wochenschr. **52.** 1905. S. 2019.
214. Rovere, Sur la présence de précipitines dans le sang de sujets atteints d'accidents consécutifs à des injections de sérum antidiphthérique. Arch. gén. de méd. **6.** 1906.
215. Saeli, Sulle fine alterazioni di struttura degli organi per injezioni de siero di sangue eterogeneo. Riforma med. **1.** 1905. S. 2.
216. Salge, Einige Bemerkungen zu dem Thema „Arteigenes und artfremdes Eiweiß“ in bezug auf die Säuglingsernährung. Monatsschr. f. Kinderheilk. **5.** 1906. S. 213.

217. Salus, Gottlieb, Über das Wesen der biologischen Phänomene in der Medizin und über die natürlichen Grenzen ihrer Verwertbarkeit. Med. Klin. 3. 1907. S. 1525.
218. — Wirkungen normaler Sera auf den Organismus. Ebenda. 4. 1908. S. 1033.
219. — Versuche über Serumgiftigkeit und Anaphylaxie. Ebenda. 5. 1909. S. 509.
220. Schick, B., Zu v. Pirquets Vortrag. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Cassel. 1903.
221. — Die diagnostische Tuberkulinreaktion im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 61. 1905. S. 811.
222. — Die Nachkrankheiten des Scharlachs. Ebenda. 65. 1907.
223. — Cutane Reaktion mit Diphtherietoxin. Münchner med. Wochenschr. 55. 1908. S. 504.
224. — Über Diphtheriecutanreaktion. Verhandl. der 25. Versamml. d. Ges. f. Kinderheilk. Köln 1908.
225. Schick und Novotny, Über Diphtheriekutanreaktion bei Meerschweinchen. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 4. 4. 1910.
226. Schloßmann, Vergiftung und Entgiftung. Monatsschr. f. Kinderheilk. 4. 1905. S. 207.
227. — und Moro, Zur Kenntnis der Arteigenheit der verschiedenen Eiweißkörper der Milch. Münchner med. Wochenschr. 50. 1903. S. 597.
228. Schnuerer, J., Allergie bei Rotz. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere. 4. 1908. S. 216.
229. — Die Diagnose der ansteckenden Tierkrankheiten mittels der neueren Immunitätsreaktionen mit Ausnahme des subcutanen Einverleibens von Tuberkulin und Mallein. IX. internat. tierärztl. Kongr. Haag. Sept. 1909. S. 11, 1, 4.
230. Sleeswijk, J. B., Untersuchungen über Serumhypersensibilität. Zeitschr. Immunitätsforsch. u. exper. Therap. 2. 1909. S. 133.
231. Smith, Henry Lee, Buckwheat-poisoning. Arch. of Internal Med. 3. 1909 S. 350.
232. — Theobald, Discussion on Hypersusceptibility. Journ. of Amer. Med. Assoc. 47. 1906. S. 1010.
233. Sobotka, J., Zur Kenntnis des Vaccineprozesses. Zeitschr. f. Heilk. 1893. S. 349.
234. Stadelmann und Wolff-Eisner, Über Typhus und Kolisepsis und über Typhus als Endotoxinkrankheit. Münchner med. Wochenschr. 54. 1907. S. 1161. 1237.
235. Strauß et Gamaleia, Recherches expérimentales sur la tuberculose. Arch. de méd. expér. Juli 1899.
236. Trudeau, E. L., Remarks on artificial immunity in Tuberculosis. Brit. Med. Journ. 2. 1897. S. 1849.
237. — Artificial immunity in experimental tuberculosis. New York Med. Journ. 78. 1903. S. 105.
238. — Antibacterial or antitoxic immunization in tuberculin treatment. Journ. of Amer. Med. Assoc. 52. 1909. S. 261.
239. — Tuberculin immunization in the treatment of pulmonary tuberculosis. Amer. Journ. of Med. Sc. 133. 1907. S. 813.
240. — et E. R. Baldwin, Experimental Studies on the preparation and effects of antitoxins for tuberculosis. Amer. Journ. of Med. Sc. 116. 1898. S. 692 und 117. 1899. S. 56.
241. Uhlenhuth, Zur Kenntnis der giftigen Eigenschaften des Blutserums. Zeitschr. f. Hyg. 26. 1897. S. 384.
242. Vallée, Sur un nouveau procédé de diagnostic expérimental de la tuberculose et de la morve. Acad. des Sc. 3. Juni 1907.
243. Vaughan, V. C., Discussion on Hypersusceptibility. Journ. of Amer. Med Assoc. 47. 1906. S. 1009.

244. Vaughan, V. C., und S. M. Wheeler, The effects of egg-white and its split products on animals; a study of susceptibility and immunity. Journ. infect. diseases. **4.** 1907. S. 476.
245. Verliac, H., Recherches expérimentales sur les toxines de l'actinomyc. Thèse de Paris. 1907. Steinheil.
246. Waele, H. de, La réaction à la tuberculine. Ann. Soc. de Méd. de Gaud. **74.** 1906. S. 84.
247. — Étude sur l'immunité conférée par la méthode des sacs de cellulose et sur les produits microbiens dialysants. Zentralbl. f. Bakteriol. **42.** 1906. S. 636. 760.
248. — Contribution à l'étude de l'anaphylaxie. Bull. Acad. méd. Belgique. 1907. S. 715.
249. Wassermann, Wesen der Infektion. Handb. d. pathog. Mikroorg. **1.** 1903. S. 223.
250. — und Bruck, Experimentelle Studien über die Wirkung von Tuberkelbacillenpräparaten auf den tuberkulös erkrankten Organismus. Deutsche med. Wochenschr. **32.** 1906. S. 449.
251. — und Citron, Die lokale Immunität der Gewebe und ihre praktische Wichtigkeit. Deutsche med. Wochenschr. **31.** 1905. S. 573.
252. Weaver, George H., Serum disease. Arch. of internal Med. **3.** 1909. S. 485.
253. Wechselmann, Über Satinholzdermatitis, eine Anaphylaxie der Haut. Deutsche med. Wochenschr. **35.** 1909. S. 1389.
254. Weichardt, W., Experimentelle Studien über die Eklampsie. Deutsche med. Wochenschr. 1902. S. 624.
255. Weichardt, W., Über spezifisches Heufieberserum. Physik.-med. Soc. Erlangen 1905.
256. — Paradoxe Reaktion bei Kenotoxin. Fol. Haematologica. **4.** 1907. S. 1.
257. Weill-Hallée et H. Lemaire, Quelques conditions de l'anaphylaxie sérique passive chez le lapin et le cobaye. Soc. de biol. **63.** 1907. S. 748—750.
258. Wells, H. G., The nature of the poisonous element of proteins that is concerned in the reaction of hypersensitization. Journ. of Amer. Med. Assoc. **50.** 1908. S. 527—528.
259. Wells, H. G., Studies on the chemistry of anaphylaxis. Journ. infect. dis. **5.** 1908. S. 449—483.
260. Werbitzky, I. W., Contribution à l'étude de l'anaphylaxie. Soc. de biol. **66.** 1909. S. 1084.
261. White, Wm. C. and D. A. L. Graham, Studies on the action of sera on tuberculin cutaneous reaction. Journ. of Med. Research. **21.** 1909. S. 261.
262. Wladimiroff, Immunität bei Rotz. Kolle und Wassermann. **4.** 1904. S. 1020.
263. Wolff-Eisner, Über Grundgesetze der Immunität. Zeitschr. f. Bakteriol. 1904. Berl. klin. Wochenschr. **41.** 1904. S. 1105. 1131. 1156. 1273.
264. — Die Entotoxinlehre. Münchner med. Wochenschr. **53.** 1906. S. 217.
265. — Das Heufieber, sein Wesen und seine Bedeutung. München 1906, L. F. Lehmann.
266. — Über die Urticaria vom Standpunkte der neueren Erfahrungen usw. Zentralbl. f. Derm. **10.** 1907. S. 164.
267. — Über Eiweißimmunität und ihre Beziehungen zur Serumkrankheit. Zentralbl. f. Bakteriol. **40.** 1906. S. 378.
268. — Typhustoxin, Typhusantitoxin und Typhusendotoxin. Die Beziehungen zwischen Überempfindlichkeit und Immunität. Berl. klin. Wochenschr. **44.** 1907. S. 1216.
269. — Diskussionsbemerkung. Ebenda. **44.** 1907. S. 703.
270. — Die Ophthalmo- und Cutandiagnose der Tuberkulose. Würzburg 1908.
271. Yamamouchi, T., Über die Anwendung der Anaphylaxie zu diagnostischen Zwecken. Ref. Münchner med. Wochenschr. **55.** 1908. S. 2506.
272. Zupnik, Ophthalmoreaktion bei Typhus. Wiss. Ges. Deutscher Ärzte in Böhmen. 12. April. 1907. Ref. Münchner med. Wochenschr. **55.** 1908. S. 148.

---